

## ОБЗОР САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

В. И. Петров<sup>1,2</sup>, Т. Н. Кузьмина<sup>1</sup>

**Волгоградский государственный медицинский университет, Россия;  
<sup>1</sup> кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, Россия;  
<sup>2</sup> Научный центр инновационных лекарственных средств, Россия**

В статье представлен краткий обзор пероральных сахароснижающих препаратов, которые могут использоваться у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, сахарный диабет 2-го типа (СД 2), фармакотерапия СД 2, пероральные сахароснижающие препараты.

Известно, что сахарный диабет (СД) является фактором риска присоединения вирусной, бактериальной и грибковой инфекций. Согласно ряду проведенных эпидемиологических исследований, пациенты с диабетом более восприимчивы к инфекционным заболеваниям с развитием тяжелых осложнений [9, 11, 17], а эпидемиологические исследования всех трех вспышек, связанных с коронавирусом (SARS, MERS,

COVID-19), определили СД как фактор риска, ассоциированный с высоким уровнем показателя летальности при развитии данной инфекции [5, 6, 7, 10, 14, 16]. Так, проведенный метаанализ Ashish Kumar с соавт. в 2020 г. [11] позволил заключить, что СД у пациентов с COVID-19 увеличивает тяжелое клиническое течение и смертность в два раза по сравнению с пациентами без СД (рис. 1).

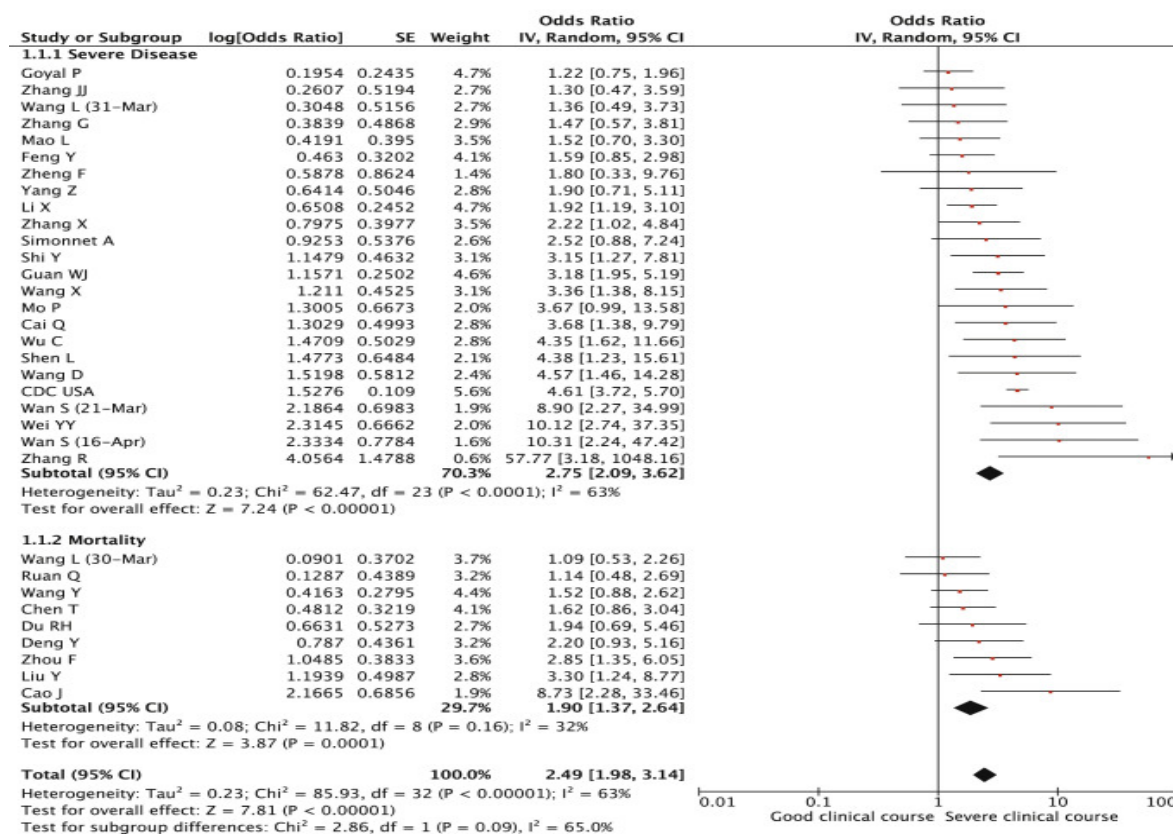


Рис. 1. Метаанализ, показывающий объединенное отношение шансов сахарного диабета, связанного с тяжелым клиническим течением, включая смертность [11]

Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 11 от XX.05.2021) определяют СД как «фактор риска развития тяжелой пневмонии и септического течения вирусной инфекции, ассоциированного с развитием полиорганной недостаточности и повышением риска осложнений и смерти» [1]. Подбор сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 должен быть строго персонализирован с учетом не только целевой гликемии, но и тяжести состояния пациента и течения заболевания.

Клинические рекомендации по ведению пациентов с СД 2 у взрослых [2] выделяют 9 фармакологических групп сахароснижающих препаратов, включая инсулины.

**Бигуаниды (метформин)** – механизм действия связан со снижением продукции глюкозы печенью, снижением инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани.

Метформин остается приоритетным лекарственным средством (ЛС) при стартовой саха-

роснижающей терапии у пациентов с СД 2, а также должен назначаться в составе любой комбинации сахароснижающих препаратов при отсутствии противопоказаний.

Преимущества для пациентов с СД 2: низкий риск гипогликемии; при длительном приеме улучшает липидный профиль (снижает уровень триглицеридов, холестерина, ЛПНП и увеличивает концентрацию ЛПВП); снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с ожирением; кардиопротективный эффект (нет однозначных данных в комбинации с препаратами сульфонилмочевины); длительная терапия способствует снижению уровня фибриногена и активности ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1).

Проведенный метаанализ Antonia Anna-Lukito и соавт. в 2020 г. [19] показал, что использование метформина у пациентов с СД 2 и COVID-19 характеризовалось более низкими показателями смертности (рис. 2), однако для подтверждения этого вывода необходимо дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований.

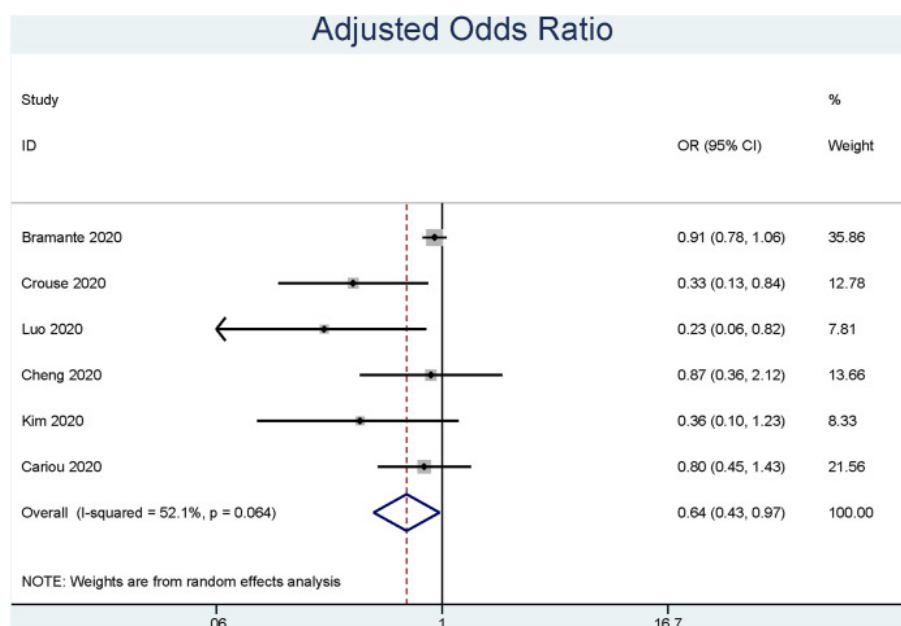


Рис. 2. Потребление метформина и смертность у госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 [14]

При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания COVID-19 рекомендуется отмена метформина из-за повышенного риска развития лактатацидоза.

**Препараты сульфонилмочевины** – механизм действия связан со стимуляцией секреции инсулина. Преимущества для пациентов с СД 2:

быстрое достижение сахароснижающего эффекта; снижение риска микрососудистых осложнений; нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ). Препараты рекомендованы пациентам с СД 2 и ХБП С 1–3а (гликлазид МВ).

В сентябре 2020 г. были опубликованы интересные данные научного исследования [18],

в результате которого выявили ингибирующее влияние гликлазида на белок SARS-CoV – 2 E, который представляет собой важный компонент, определяющий патогенность вируса. Исследования по изучению белка SARS-CoV – 2 E, в частности его ингибирование, как способ борьбы с COVID-19, продолжаются.

При среднетяжелом течении заболевания COVID-19 условно можно продолжить терапию только гликлазидом МВ (препарат с низким уровнем гипогликемии) под тщательным контролем. При тяжелом течении заболевания COVID-19 рекомендуется отмена препаратов сульфонилмочевины.

**Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)** – механизм действия связан с глюкозозависимой стимуляцией секреции инсулина, глюкозозависимым снижением секреции глюкагона и уменьшением продукции глюкозы печенью. Преимущества для пациентов с СД 2: низкий уровень гипогликемии, снижение массы тела, снижение АД, потенциальный протективный эффект в отношении  $\beta$ -клеток, имеются фиксированные комбинации с базальными инсулинами, рекомендованы у пациентов с ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве вторичной профилактики (лираглутид, семаглутид, дулаглутид), нефропротекция (лираглутид, семаглутид). Препараты этой группы рекомендуются пациентам с СД 2 и ожирением.

На сегодняшний день отсутствуют клинические исследования, подтверждающие эффективность и безопасность арГПП-1 у пациентов с СД 2 и COVID-19, имеется только описание отдельных клинических случаев применения этой группы препаратов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и СД 2 [4]. Эксперты рекомендуют отмену арГПП-1 при появлении диспепсических симптомов при любом течении заболевания COVID-19 ввиду того, что эти симптомы могут «замаскировать» развивающийся кетоацидоз и привести к тяжелой декомпенсации заболевания [3]. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания COVID-19 рекомендуется отмена арГПП-1.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) – механизм действия связан с глюкозозависимой стимуляцией секреции инсулина, глюкозозави-

мым снижением секреции глюкагона и уменьшением продукции глюкозы печенью. Преимущества для пациентов с СД 2: низкий риск гипогликемии, потенциальный протективный эффект в отношении  $\beta$ -клеток.

При среднетяжелом течении заболевания COVID-19 условно можно продолжить терапию иДПП-4 (за исключением саксаглиптина). При тяжелом течении заболевания COVID-19 рекомендуется отмена иДПП-4.

**Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2)** – механизм действия связан со снижением реабсорбции глюкозы в почках. Преимущества для пациентов с СД 2: низкий риск гипогликемии, умеренное снижение АД, нефропротекция. Препараты этой группы рекомендованы у пациентов с СД 2 и ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве вторичной профилактики, с ХБП С 1–3а, с ожирением.

Сравнительно недавно появились научные данные, что эта группа препаратов может снизить частоту летальных исходов у пациентов с СД 2 и COVID-19. Результаты по применению дапаглифлозина у пациентов с СД 2 и COVID-19 [8] в настоящий момент еще не опубликованы, с дизайном исследования можно ознакомиться в базе данных [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания COVID-19 рекомендуется отмена иНГЛТ-2.

**Тиазолидиндионы (глитазоны)** – механизм действия связан со снижением продукции глюкозы печенью, снижением инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани. Преимущества для пациентов с СД 2: снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон), низкий риск гипогликемии, улучшение липидного спектра крови, потенциальный протективный эффект в отношении  $\beta$ -клеток.

У пациентов с СД 2 и COVID-19 эта группа препаратов не рекомендуется из-за риска развития отеочного синдрома и прогрессирования ХСН [3].

При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания COVID-19 рекомендуется отмена глитазонов.

**Ингибиторы альфа-глюкозидаз (акарбоза)** – механизм действия связан с замедлением всасывания углеводов в кишечнике.

Преимущества для пациентов с СД 2 – низкий риск гипогликемии.

В конце 2020 г. были опубликованы данные научных исследований, согласно которым акарбоза может являться потенциальным ингибитором SARS-CoV-2 [15] ввиду высокоаффинного связывания с одной из протеаз, которая играет важную роль для репликации и выживания вируса.

Ученые предполагают, что высокое сродство с протеазой вируса Nsp5 может в дальнейшем лечь в основу разработки препаратов против SARS-CoV-2.

Эффективность и безопасность акарбозы у пациентов с СД 2 и COVID-19 в настоящее время не доказаны. Имеются данные ретроспективного исследования [12], в результате которого ученые обнаружили, что применение метформина и акарбозы в комбинации или по отдельности, связано со снижением смертности пациентов с СД 2 и COVID-19. Однако для подтверждения данного вывода необходимо проведение рандомизированных клинических исследований.

**Меглитиниды** – механизм действия связан со стимуляцией секрецией инсулина.

Преимущества для пациентов с СД 2: контроль постпрандиальной гипогликемии, быстрое начало действия, могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания.

Результаты скрининговых научных исследований [20] показали, что репаглинид имеет самое высокое сродство к основной протеазе SARS-CoV-2, что может оказывать дополнительное влияние на лечение COVID-19, однако для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования.

**Инсулины** обладают всеми механизмами, которые свойственны эндогенному инсулину. При отмене любого из вышеперечисленных сахароснижающих препаратов к терапии добавляется инсулин в дозах, рекомендуемых для удержания целевых значений гликемии. При любой степени тяжести COVID-19 при гликемии >13–15 ммоль/л рекомендовано начало инсулинотерапии, схемы которой подробно изложены в клинических рекомендациях под редакцией И. И. Дедова [12].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 (утв. Министерством здравоохранения РФ 20 мая 2021 г.). – Текст : непосредственный.
2. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. – Текст: непосредственный / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.]. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2020. – № 23 (2S). – С. 4 – 102.
3. **Шестакова, М. В.** Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенноститечения и лечения / М. В. Шестакова, Н. Г. Мокрышева, И. И. Дедов. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 132 – 139.
4. Are glucagon-like peptide 1 analogues effective and safe in severe COVID-19 patients with type 2 diabetes? – a case report / S. Chen, W. Lin, J. Wen [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Palliat Med. – 2021. – Vol. 5. – P. 20 – 1982.
5. **Badawi, A.** Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis / A. Badawi, S. G. Ryoo. – Text (visual) : unmediated // International Journal of Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 49. – P. 129 – 133.
6. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis / L. Fu, B. Wang, T. Yuan [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Journal of Infection. – 2020. – Vol. 80 (6). – P. 656 – 665.
7. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8 (5). – P. 475 – 481.
8. Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19 (DARE-19). [cited 10 MaY 2021]. – Electronic text. – URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350593>
9. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study / J. A. Critchley, I. M. Carey, T. Harris [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41 (10). – P. 2127 – 2135.

10. Impact of comorbidity on fatality rate of patients with Middle East respiratory syndrome / Y. M. Yang, C. Y. Hsu, C. C. Lai [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 11307.
11. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / L. M. Muller, K. J. Gorter, E. Hak [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 41 (3). – P. 281 – 288.
12. Inpatient Use of Metformin and **Acarbose** Is Associated with Reduced Mortality of COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / W. Li, J. Li, Q. Wei [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Res Sq*. – 2021. – Vol. 26. – P. 3 – 287308.
13. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis / A. Kumar, A. Arora, P. Sharma [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Diabetes Metab Syndr*. – 2020. – Vol. 14 (4). – P. 535 – 545.
14. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission / D. S. Hui, E. I. Azhar, Y. J. Kim [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 18 (8). – P. 217 – 227.
15. Reprofilng of approved drugs against SARS-CoV-2 main protease: an in-silico study / P. Kumar, T. Bhardwaj, A. Kumar [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Biomol Struct Dyn*. – 2020. – Vol. 12. – P. 1 – 15.
16. **Rivers, C. M.** Risks of death and severe disease in patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus / C. M. Rivers, M. S. Majumder, E. T. Lofgren. – Text (visual) : unmediated // *American Journal of Epidemiology*. – 2016. – Vol. 184 (6). – P. 460 – 464.
17. **Shah, B. R.** Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes / B. R. Shah, J. E. Hux. – Text (visual) : unmediated // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26 (2). – P. 510 – 513.
18. **Singh Tomar, P. P.** SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine / P. P. Singh Tomar, I. T. Arkin. – Text (visual) : unmediated // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2020. – Vol. 10. – Vol. 530 (1). – P. 10 – 14.
19. The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / A. A. Lukito, R. Pranata, J. Henrina [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Diabetes Metab Syndr*. – 2020. – Vol. 14 (6). – P. 2177 – 2183.
20. The potential effects of clinical antidiabetic agents on SARS-CoV-2 / H. Qu, Y. Zheng, Y. Wang [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *J Diabetes*. – 2021. – Vol. 13 (3). – P. 243 – 252.