Сложность выбора сахароснижающей терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией

**Аметов А.С.,
Мишарова А.П.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

Коронавирусная инфекция внесла свои коррективы в современную жизнь. В случае заражения новой коронавирусной инфекцией люди с сахарным диабетом переносят ее в более тяжелой форме. Помимо прочего, диабету сопутствуют ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, что также неблагоприятно влияет на исход инфекционного заболевания. Именно поэтому людям с сахарным диабетом, соблюдая режим самоизоляции, следует более жестко мониторировать гликемию в течение дня и продолжать прием сахароснижающих препаратов. Однако вопрос, влияют ли сахароснижающие препараты нового поколения на течение коронавирусной инфекции, остается открытым.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аметов А.С., Мишарова А.П. Сложность выбора сахароснижающей терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 9–14. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-9-14

Статья поступила в редакцию 18.05.2020. **Принята в печать** 05.06.2020.

Ключевые слова:

сахарный диабет, сахароснижающая терапия, мониторинг гликемии, коронавирусная инфекция

The complexity of choosing antihyperglycemic drugs to patients with COVID-19

Ametov A.S., Misharova A.P.

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

Coronavirus disease has corrected modern life. When someone with diabetes falls ill with COVID-19, a very severe case. Diabetes is accompanied by obesity, diseases of the cardiovascular system, kidneys. It adversely affect the outcome of an infectious disease. That is why, people with diabetes should control glycemia throughout the day and continue taking anti-hyperglycemic drugs. However, the question is opened that affects the new sugar-lowering drugs on the course of coronavirus infection.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Ametov A.S., Misharova A.P. The complexity of choosing antihyperglycemic drugs to patients with COVID-19. Endocrinology: news, opinions, training [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (2): 9–14. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-9-14 (in Russian)

Received 18.05.2020. **Accepted** 05.06.2020.

Keywords:

diabetes, anti-hyperglycemic drugs, glycemic control, corona virus disease

Мир поглотила новая, ранее неизвестная коронавирусная инфекция – COVID-19. О семействе коронавирусов было известно и раньше по возбудителю атипичной пневмонии SARS-CoV в 2002 г. и возбудителю ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV в 2012 г. Однако предыдущие встречи с коронавирусами не были столь масштабными и агрессивными в отношении человечества.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 – это одноцепочечный РНК-содержащий вирус, также относящийся к семейству *Coronaviridae*, линии Beta-CoV В (рис. 1). Как многим уже известно, входными воротами для SARS-CoV-2 являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника, пройдя которые, вирус через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II (АПФ II) проникает в клетки-мишени. Рецепторы АПФ II расположены на клетках многих органов: дыхательного и желудочно-кишечного тракта, сердца, центральной нервной системы, почек, мочевого пузыря. Но основной, быстро достижимой мишенью являются клетки легочной ткани, в результате чего развивается вирусная пневмония [1].

Ежедневно ученые всего мира пытаются найти лечение, ведутся исследования по созданию вакцины. Заболеванию подвержены люди на всех континентах (рис. 2), разного возраста, национальности и рас, но закономерно чаще коронавирусная инфекция регистрируется у людей при наличии сопутствующей патологии, такой как сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (СД). Именно поэтому управление СД – важная проблема [2]. В ходе этой пандемии активно обсуждается ряд важных тем, связанных с самым подходящим способом управления СД, включая восприимчивость к новой инфекции, тяжесть течения и развитие осложнений, а также роль медикаментозных препаратов в контроле уровня гликемии [3].

Даже имеющиеся на сегодняшний день эпидемиологические данные по COVID-19 не подтверждают гипотезу о том, что пациенты с СД подвержены большему риску, чем население в целом по тяжелому острому респираторному синдрому (ТОРС–Cov-2) [4], но очевидно, что у людей с некомпенсиро-

Рис. 1. Схема строения коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19

ванным СД высок риск развития тяжелых форм коронавирусной инфекции и летального исхода [5, 6].

По данным анализа 1099 пациентов с СД, госпитализированных по поводу COVID-19, тяжелое течение коронавирусной инфекции регистрировалось почти в 3 раза чаще легкого течения – 16,2 и 5,7% соответственно [7]. Что касается смертности, по результатам Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, среди 44 672 пациентов с установленным COVID-19 доля смертности людей с СД также значимо выше (7,3%), чем в общей популяции (2,3%) (рис. 3) [8].

Рис. 2. Карта распространения COVID-19 в мире

Но почему так происходит? При СД 2-го типа (СД2) в результате первичного нарушения иммунитета страдают гуморальный и клеточный иммунитет. Плохой контроль гликемии, в свою очередь, нарушает иммунный ответ на вирусную инфекцию и потенциальную бактериальную инфекцию в легких – вто-

¹ Анализ данных 1099 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, 2020

² Данные Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, 2020: 44 672 пациента с верифицированным диагнозом COVID-19

Рис. 3. COVID-19: у пациентов с сахарным диабетом (СД) выше риск тяжелого течения заболевания и смерти

ричное нарушение иммунитета. К тому же СД2 ассоциирован с ожирением – фактором риска тяжелой инфекции за счет системного воспаления, бронхолегочной патологии, апноэ сна. Кроме того, при СД высока частота коморбидности и наличия сосудистой патологии: сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), диабетической стопы и др.

Но почему именно COVID-19 опасен для людей с СД? Дело в том, что в течении коронавирусной инфекции важным элементом является молекула с рецептором SARS-CoV-2, которая была идентифицирована в АПФ II (рис. 4) [9]. Помимо рецепторов АПФ в организме человека (клетки легочного эпителия, энтероциты тонкой кишки, эндотелиальные клетки артерий и вен), многие сахароснижающие препараты связаны с АПФ, возможно, влияя на исход COVID-19.

Недавно сделано предположение о том, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT-2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), пиоглитазоны и даже инсулин могут вызвать экспрессию рецептора АПФ II [3]. В связи с этим в случае инфицирования у людей с СД возможны серьезные последствия.

Однако не стоит забывать о положительных эффектах сахароснижающих препаратов [10]. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек значительно ухудшает прогноз на период COVID-19 [11]. А как нам известно, иSGLT-2 и аГПП-1 эффективны в отношении профилактики вышеперечисленных заболеваний [12]. Важно поддерживать работу сердечно-сосудистой системы и почек, особенно во время коронавирусной пандемии. Поэтому людям из группы риска инфицирования COVID-19 крайне необходима защита органов-мишеней.

Кроме того, следует подчеркнуть, что препараты из группы аГПП-1 зарекомендовали себя в качестве противовоспалительных и антиапогенетических средств, влияющих на инсулинорезистентность. Воздействие на воспаление и периферическую инсулинорезистентность происходит посредством макрофагов через ГПП-1-зависимую сигнализацию [13]. Аналогичные данные о воздействии на воспаление имеются в отношении иSGLT-2 [14] и пиоглитазона [15]. Однако некоторые исследователи рекомендуют избегать назначения глитазонов пациентам с диабетом и COVID-19 из-за предполагаемого увеличения экспрессии АПФ II во время инфекции и последующего за этим ухудшения исхода заболевания.

Когда обсуждался тот же вопрос о возможной индукции АПФ II при использовании антигипертензивных препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), несколько научных сообществ, в том числе Европейское медицинское агентство (ЕМА), пояснили, что до тех пор пока это не будет опровергнуто хотя бы результатами нескольких исследований *in vitro* и не подтверждено развитием каких-либо клинических проявлений у инфицированных COVID-19 людей, абсолютно не оправданно прекращать использование препаратов, которые доказали свою высокую эффективность в сохранении жизни людей [16]. Подобные исследования необходимы и для сахароснижающих препаратов.

Что касается метформина, этот препарат обладает антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами: за счет ингибирования аденозинмонофосфата (АМФ) активируется белковая киназа, которая показала положительное влияние при

Рис. 4. Формула ангиотензин-превращающего фермента

пневмонии у лабораторных мышей [17]. В одном исследовании, проведенном у больных туберкулезом, в группе пациентов, получавших метформин, зарегистрирован более высокий уровень выживаемости, чем группе без метформина [18].

В другом исследовании, где участвовали 5266 больных СД в течение 6,2 года, А. Mendy и соавт. [19] показали, что метформин связан со значительным уменьшением риска смертности у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей и СД (отношение рисков 0,30; 95% доверительный интервал 0,10–0,93).

В следующем 2-летнем исследовании, где участвовали 4321 человек, при использовании метформина также зарегистрировано снижение риска смертности у людей с диабетом и хронической обструктивной болезнью легких (отношение рисков 0,46; 95% доверительный интервал 0,23–0,92) по сравнению с пациентами без приема метформина [20].

Действие метформина как сахароснижающего препарата сложно переоценить, поэтому можно сказать, что это препарат первой линии даже в условиях новой коронавирусной инфекции.

О воздействии коронавирусов через дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4) было известно ранее. В 2012 г. коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) использовал ДПП-4 в качестве «ключа» для проникновения в клетку. Однако коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, не продемонстрировал взаимодействие с ДПП-4, хотя это возможно на компьютерной модели. А так как ДПП-4 экспрессируется на многих тканях, в том числе на тканях дыхательных путей, что говорит о потенциальной мишени в отношении COVID-19, возникает вопрос: могут ли ингибиторы ДПП-4, используемые в настоящее время для лечения СД2, быть эффективными против SARS-CoV-2? Научное сообщество осторожно относится к данной гипотезе, поскольку она основана на доклинических исследованиях [21].

Данные, касающиеся сахароснижающих препаратов, довольно противоречивы. Ожидая результаты клинических исследований, безусловно, необходимо найти баланс между суждениями о потенциально опасном воздействии некоторых лекарств, сделанных на основе экспериментальных данных, и о доказанном положительном эффекте сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистую систему и почки, а также о противовоспалительном действии.

Все же большинство пациентов с легкой формой COVID-19 и СД при грамотно подобранной схеме пероральных сахароснижающих препаратов редко нуждаются в их коррекции.

Госпитализированным пациентам с COVID-19 и СД, особенно с респираторным синдромом, скорее всего, потребуется инсулин. Например, в случае невозможности приема пероральных сахароснижающих препаратов или при использовании аппарата искусственной вентиляции легких пациентам однозначно потребуется введение инсулина с последующим частым мониторингом глюкозы крови. В таком случае коррекция дозы инсулина требует более тщательного контроля врачом, что увеличивает нагрузку на медицинский персонал.

Использование подкожных короткодействующих инсулиновых аналогов успешно применяется при умеренном диабетическом кетоацидозе; однако безопасность такого режима введения у тяжелобольных пациентов до конца не изучена [22, 23]. В одном исследовании в Таиланде тестировалось введение 1 дозы базального инсулина тяжелобольным пациентам. Это хороший вариант, так как значительно сокращаются контакты медперсонала с пациентом [24].

Наконец, инсулиновая помпа или постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) тоже может применяться как один из вариантов доставки инсулина, а некоторые помпы оборудованы дистанционным управлением через Bluetooth [25]. Полностью автоматизированная система непрерывного контроля уровня глюкозы крови во многом упрощает работу врачей во время лечения пациентов с COVID-19, особенно при тяжелых формах заболевания [26].

Но что говорить о коррекции сахароснижающих препаратов без регулярного мониторинга глюкозы крови?

В обыденной жизни мониторинг гликемии у людей с СД имеет первостепенное значение. Сейчас же, в условиях пандемии, влияние самой инфекции на организм, коморбидность, взаимодействие нескольких ранее не применявшихся препаратов – все это вносит свой вклад в управление СД. Необходим более частый контроль уровня глюкозы крови, что представляет собой проблему, поскольку требует большего внимания врачей, особенно если пациент тяжело болен и получает инсулин. Однако есть способы, помогающие уменьшить контакты врача и пациента. Если пациент не в критическом состоянии, ему/ей достаточно использовать глюкометр, при этом не будет лишним напомнить пациенту о правилах самоконтроля. Результаты глюкозы крови можно передавать врачу по телефону, чтобы решить, необходима ли коррекция сахароснижающей терапии. Современные технологии позволяют использовать непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ), который более удобен при дистанционном контакте с пациентом.

Контроль уровня гликемии важен для каждого человека, заболевшего COVID-19. При возникновении инфекции SARS-Cov-1 (острый респираторный синдром Cov-1 в 2002–2004 гг.) было зарегистрировано повышение уровня гликемии у людей даже без ранее диагностированного СД. Это объясняется экспрессией рецепторов АПФ II в островках поджелудочной железы. Также установлено, что гипергликемия сохранялась в течение 3 лет после восстановления от тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) – это указывает на преходящее повреждение β -клеток поджелудочной железы [27]. Хотя об аналогичном эффекте при COVID-19 не сообщалось, важно отслеживать уровень глюкозы крови в острой стадии заболевания и во время последующего наблюдения даже у людей без СД.

Хотелось бы сказать несколько слов о лечении самой коронавирусной инфекции. В рекомендациях по лечению COVID-19 указан противомаларийный препарат гидроксихлорохин (ГХН). Совсем недавно Пал и Бхадада [3] подчеркнули, что ГХН применялся в качестве средства профилактики COVID-19 во многих странах. Однако в случае совместного применения ГХН с сахароснижающими препаратами дозы последних следует корректировать, особенно у пациентов с повышенным риском развития гипогликемии. Уже более 30 лет известно, что ГХН обладает гипогликемическим эффектом, а это может привести к осложнениям.

В 1987 г. G. Smith и соавт. описали значительно лучший контроль гликемии у нескольких пациентов с инсулин-независимым СД, получавших ГХН [28]. Затем этот вывод был подтвержден A. Quatraro и соавт. в исследовании, опубликованном в 1990 г., по результатам которого у людей с СД2, получавших инсулин или глибенкламид в комбинации с ГХН в течение 6 мес, было зарегистрировано значительное снижение уровня HbA_{1c} на 3,3% по сравнению с плацебо и сокращение доз инсулина на 30% [29].

Таким образом, ГХН при доказанной безопасности может способствовать улучшению контроля СД. Однако ГХН заслуживает дальнейшего изучения в клинических исследованиях на пациентах с СД при COVID-19.

Наши знания о новой коронавирусной инфекции увеличиваются с каждым днем, и уроки, полученные в ходе пандемии, весьма ценны для выбора наилучшего подхода по борьбе с этой болезнью [30, 31]. Прогноз больных СД в случае заражения COVID-19 хуже, чем у людей без СД [5, 6]. Таким образом, существует научная и клиническая потребность в получении новых данных о сахароснижающей терапии в отношении пациентов с СД, заболевших COVID-19, и в уточнении того, приведет ли лечение новыми группами сахароснижающих препаратов к улучшению прогноза и развитию менее серьезных форм заболевания.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич (Alexsander S. Ametov) – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Мишарова Алина Павловна (Alina P. Misharova) – ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: mic.alinochka@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5816-3476>

ЛИТЕРАТУРА

1. Камкин Е.Г., Костенко Н.А., Каракулина Е.А. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). С. 5–8.
2. Ceriello A. Management of diabetes today: an exciting confusion // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 162. Article ID 108129. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108129
3. Bhadada S.K. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108146
4. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2 // *J. Endocrinol. Invest.* 2020. Vol. 43, N 6. P. 867–869. DOI: 10.1007/s40618-020-01236-2
5. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
6. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *JAMA.* 2020. Vol. 323, N 16. P. 1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
7. Guan W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
8. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention // *JAMA.* 2020. Vol. 323, N 13. P. 1239–1242.
9. Pal R., Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE 2: The conundrum // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 162. Article ID 108132. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108132
10. Stoian A.P., Banerjee Y., Rizvi A.A., Rizzo M. Diabetes and the COVID-19 pandemic: how insights from recent experience might guide future management // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2020. Vol. 18, N 4. P. 173–175. DOI: 10.1089/met.2020.0037
11. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395, N 10229. P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S 0140-6736(20)30566-3
12. Prattichizzo F., La Sala L., Rydén L., Marx N., Ferrini M., Valensi P. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019. Vol. 26, N 2. Suppl. P. 73–80. DOI: 10.1177/2047487319880040
13. He J., Yuan G., Cheng F., Zhang J., Guo X. Mast cell and M1 macrophage infiltration and local pro-inflammatory factors were attenuated with incretin-based therapies in obesity-related glomerulopathy // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017. Vol. 15. P. 344–353. DOI: 10.1089/met.2017.0057
14. Amin E.F., Rifaai R.A., Abdel-Latif R.G. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2020. DOI: 10.1111/fcp.12548
15. Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008. Vol. 24. P. 14–26.
16. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>
17. Kajiwar C., Kusaka Y., Kimura S., Yamaguchi T. et al. Metformin mediates protection against *Legionella pneumonia* through activation of AMPK and mitochondrial reactive oxygen species // *J. Immunol.* 2018. Vol. 200, N 2. P. 623–631. DOI: 10.4049/jimmunol.1700474
18. Zhang M., He J.Q. Impacts of metformin on tuberculosis incidence and clinical outcomes in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020. Vol. 76, N 2. P. 149–159. DOI: 10.1007/s00228-019-02786-y
19. Mendy A., Gopal R., Alcorn J.F., Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin // *Respirology.* 2019. Vol. 24, N 7. P. 646–651.
20. Ho T., Huang C., Tsai Y. et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* 2019. Vol. 20. P. 69. DOI: 10.1186/s12931-019-1035-9
21. Abouelkheir M., El-Metwally T.H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can inhibit angiotensin converting enzyme // *Eur. J. Pharmacol.* 2019. Vol. 862. Article ID 172638
22. Razavi Z., Maher S., Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients // *Endocrine.* 2018. Vol. 61, N 2. P. 267–274. URL: 10.1007/s12020-018-1635-z
23. Tran K.K., Kibert J.L. 2nd, Telford E.D., Franck A.J. Intravenous insulin infusion protocol compared with subcutaneous insulin for the management of hyperglycemia in critically ill adults // *Ann. Pharmacother.* 2019. Vol. 53, N 9. P. 894–898. DOI: 10.1177/106002801984136
24. Bhurayanontachai R., Rattanaprapat T., Kongkamol C. Comparison of glycemic control between continuous regular insulin infusion and single-dose subcutaneous insulin glargine injection in medical critically ill patients // *Indian J. Crit. Care Med.* 2018. Vol. 22, N 3. P. 174–179. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_273_17
25. Lee S.W., Im R., Magbual R. Current perspectives on the use of continuous subcutaneous insulin infusion in the acute care setting and overview of therapy // *Crit. Care Nurs. Q.* 2004. Vol. 27, N 2. P. 172–184.
26. Leelarathna L., English S.W., Thabit H., Caldwell K. et al. Feasibility of fully automated closed-loop glucose control using continuous subcutaneous glucose measurements in critical illness: a randomized controlled trial // *Crit. Care.* 2013. Vol. 17, N 4. P. R 159. DOI: 10.1186/cc12838
27. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes // *Acta Diabetol.* 2010. Vol. 47, N 3. P. 193–199. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4
28. Smith G.D., Amos T.A., Mahler R., Peters T.J. Effect of chloroquine on insulin and glucose homeostasis in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Br. Med. J.* 1987. Vol. 294. P. 465–467.
29. Quattraro A., Consoli G., Magno M., Caretta F., Nardoza A., Ceriello A. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? // *Ann. Intern. Med.* 1990. Vol. 112. P. 678–681.
30. Gentile S., Strollo F., Ceriello A. COVID-19 Infection in Italian people with diabetes: lessons learned for our future (an experience to be used) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108137
31. Hussain A., Bhowmik B., Cristina do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 162. Article ID 108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142

REFERENCES

1. Kamkin E.G., Kostenko N.A., Karakulina E.A., et al. The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020): 5–8. (in Russian)
2. Ceriello A. Management of diabetes today: an exciting confusion. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 162: 108129. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108129
3. Bhadada S.K. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108146
4. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43 (6): 867–9. DOI: 10.1007/s40618-020-01236-2
5. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
6. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., et al. COVID-19 Lombardy ICU Network Baseline characteristics and

outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323 (16): 1574–81. DOI: 10.1001/jama.2020.5394

7. Guan W., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

8. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–42.

9. Pal R., Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE 2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 162: 108132. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108132

10. Stoian A.P., Banerjee Y., Rizvi A.A., Rizzo M. Diabetes and the COVID-19 pandemic: how insights from recent experience might guide future management. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020; 18 (4): 173–5. DOI: 10.1089/met.2020.0037

11. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S 0140-6736(20)30566-3

12. Prattichizzo F., La Sala L., Rydén L., Marx N., Ferrini M., Valensi P. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26 (2 Suppl): 73–80. DOI: 10.1177/2047487319880040

13. He J., Yuan G., Cheng F., Zhang J., Guo X. Mast cell and M1 macrophage infiltration and local pro-inflammatory factors were attenuated with incretin-based therapies in obesity-related glomerulopathy. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017; 15: 344–53. DOI: 10.1089/met.2017.0057

14. Amin E.F., Rifaai R.A., Abdel-Latif R.G. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020. DOI: 10.1111/fcp.12548

15. Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24: 14–26.

16. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>.

17. Kajiwaru C., Kusaka Y., Kimura S., Yamaguchi T., et al. Metformin mediates protection against *Legionella pneumonia* through activation of AMPK and mitochondrial reactive oxygen species. *J Immunol*. 2018; 200 (2): 623–31. DOI: 10.4049/jimmunol.1700474

18. Zhang M., He J.Q. Impacts of metformin on tuberculosis incidence and clinical outcomes in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020; 76 (2): 149–59. DOI: 10.1007/s00228-019-02786-y

19. Mendy A., Gopal R., Alcorn J.F., Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology*. 2019; 24 (7): 646–51.

20. Ho T., Huang C., Tsai Y., et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2019; 20: 69. DOI: 10.1186/s12931-019-1035-9

21. Abouelkheir M., El-Metwally T.H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can inhibit angiotensin converting enzyme. *Eur J Pharmacol*. 2019; 862: 172638

22. Razavi Z., Maher S., Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*. 2018; 61 (2): 267–74. URL: 10.1007/s12020-018-1635-z

23. Tran K.K., Kibert J.L. 2nd, Telford E.D., Franck A.J. Intravenous insulin infusion protocol compared with subcutaneous insulin for the management of hyperglycemia in critically ill adults. *Ann Pharmacother*. 2019; 53 (9): 894–8. DOI: 10.1177/106002801984136

24. Bhurayanontachai R., Rattanaprat T., Kongkamol C. Comparison of glycemic control between continuous regular insulin infusion and single-dose subcutaneous insulin glargine injection in medical critically ill patients. *Indian J Crit Care Med*. 2018; 22 (3): 174–9. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_273_17.

25. Lee S.W., Im R., Magbual R. Current perspectives on the use of continuous subcutaneous insulin infusion in the acute care setting and overview of therapy. *Crit Care Nurs Q*. 2004; 27 (2): 172–84.

26. Leelarathna L., English S.W., Thabit H., Caldwell K., et al. Feasibility of fully automated closed-loop glucose control using continuous subcutaneous glucose measurements in critical illness: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2013; 17 (4): R 159. DOI: 10.1186/cc12838

27. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010; 47 (3): 193–9. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4

28. Smith G.D., Amos T.A., Mahler R., Peters T.J. Effect of chloroquine on insulin and glucose homeostasis in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Br Med J*. 1987; 294: 465–7.

29. Quatraro A., Consoli G., Magno M., Caretta F., Nardoza A., Ceriello A. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med*. 1990; 112: 678–81.

30. Gentile S., Strollo F., Ceriello A. COVID-19 Infection in Italian people with diabetes: lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Res Clin Pract*. 2020. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108137

31. Hussain A., Bhowmik B., Cristina do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 162: 108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142

Уважаемые коллеги!

В течение последних 100 лет сахарный диабет в первую очередь рассматривался только как нарушение уровня глюкозы в крови. И в течение последних 40 лет врачи считали, что сахароснижающие препараты должны быть приоритетными по их способности снижать уровень глюкозы в циркуляции крови до нормального уровня. Об этом очень четко написал в своей публикации «Самая удивительная ошибка, когда-либо совершенная FDA» доктор Мильтон Пакер (Milton Packer).

Эта концептуальная модель на самом деле имела смысл для пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и даже для некоторых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) молодого и среднего возраста. Считалось, что длительный гликемический контроль (не менее 10 лет) в первую очередь может снизить вероятность развития микрососудистых осложнений.

Но микрососудистые осложнения – не самая главная проблема для большинства пациентов с сахарным диабетом. Большинство из них среднего и пожилого возраста, страдающие СД2 и не имеющие краткосрочного риска развития микрососудистых осложнений. В то же время у них отмечается исключительно высокий риск серьезных, угрожающих жизни (фатальных) сердечно-сосудистых событий, в частности инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта – основных причин преждевременной высокой смертности.

Ситуация изменилась в 2007–2008 гг., когда New England Journal of Medicine сообщил, что прием сахароснижающего препарата росиглитазона, по-видимому, связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности. Несомненно, в этом плане огромную роль сыграли результаты исследований ACCORD и исследования ветеранов, также показавшие высокую смертность на фоне агрессивной сахароснижающей политики. В связи с этим в 2008 г. FDA приняло решение об обязательной проверке любого сахароснижающего препарата на кардиобезопасность.

До настоящего времени с этой целью были обследованы более 190 тыс. пациентов. Наверное, эта история продолжалась и дальше, если бы в 2015 г. в рамках Европейского конгресса по диабету в Стокгольме не прозвучали результаты исследования Empa-Reg Outcome, которые убедительно показали снижение

риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 38%, а также снижение показателя 3-MACE на 14%, госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 35% и развития или ухудшения нефропатии на 39%.

Суть исследования состояла в том, что к стандартному многофакторному лечению и традиционной сахароснижающей терапии, включая инсулинотерапию, пациентам с СД2 длительностью более 10 лет, причем 99% из них уже имели сердечно-сосудистые осложнения, назначали ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT2) эмпаглифлозин.

Вышеуказанные результаты в дальнейшем были признаны революционными. Начиная с 2015 г. были опубликованы результаты исследования и с другими иSGLT2 (дапаглифлозин и канаглифлозин), также продемонстрировавшие положительные сердечно-сосудистые исходы. Однако снижение смертности было отмечено только у препарата эмпаглифлозин. Принципиально важно отметить, что представители другого класса сахароснижающих препаратов – агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) – также продемонстрировали положительные сердечно-сосудистые исходы. А лираглутид к тому же продемонстрировал снижение сердечно-сосудистой смертности.

Все вышесказанное послужило основанием для появления в 2015 г. новых рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов, одобренных EASD, чтобы эти два класса имели равноценные и приоритетные позиции в алгоритмах и стандартах в большинстве стран. В первую очередь это распространялось на пациентов с СД2 с наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Возникает вопрос, когда, в каких случаях назначать тот или иной препарат и в какой последовательности. Или лучше сочетать обе стратегии, не теряя времени.

В связи с вышесказанным мы решили представить вашему вниманию датский опыт, считая его очень полезным для применения в отечественной медицинской практике.

*Аметов А.С.,
главный редактор журнала*