Клинический случай применения гликлазида МВ у пациента с сахарным диабетом 2 типа

Кононенко И.В.,
Смирнова О.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117036, г. Москва, Российская Федерация

Несмотря на многообразие новых сахароснижающих препаратов, вопрос о выборе эффективной и безопасной терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) остается чрезвычайно актуальным. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции адекватный гликемический контроль служит необходимым условием благоприятного исхода заболевания. Представлен клинический случай применения гликлазида модифицированного высвобождения (гликлазида МВ) в качестве препарата второй линии в комбинации с метформином, а также пример интенсификации терапии, основанной на применении гликлазида МВ во время развития новой коронавирусной инфекции у пациента с СД2.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Кононенко И.В., Смирнова О.М. Клинический случай применения гликлазида МВ у пациента с сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. С. 79–86. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-79-86>

Статья поступила в редакцию 30.09.2021. **Принята в печать** 30.10.2021.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа, гликлазид МВ, метформин, COVID-19, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, терапия, гипогликемия, эффективность

A clinical case of using gliclazide MR in a patient with type 2 diabetes mellitus

Kononenko I.V.,
Smirnova O.M.

Endocrinology Research Centre, 117036, Moscow, Russian Federation

Despite the variety of new antihyperglycemic drugs, the choice of effective and safe type 2 diabetes mellitus therapy remains an extremely important issue. In a pandemic of new coronavirus infection, adequate glycemic control is essential for a favorable outcome of the disease. A clinical case of the use of modified release gliclazide (gliclazide MR) as a second-line drug in combination with metformin, as well as an example of intensification of therapy based on therapy with gliclazide MR during the development of a new coronavirus infection is presented.

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Kononenko I.V., Smirnova O.M. A clinical case of using gliclazide MR in a patient with type 2 diabetes mellitus. Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (4): 79–86. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-79-86> (in Russian)

Received 30.09.2021. **Accepted** 30.10.2021.

Keywords:

type 2 diabetes mellitus, gliclazide MR, metformin, COVID-19, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, therapy, hypoglycemia, efficacy

Контроль гликемии с достижением индивидуальных целевых показателей гликемического контроля необходим для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета (СД).

Согласно Международным и национальным рекомендациям, если на фоне диеты, изменения образа жизни и приема метформина показатели гликемии остаются высокими, необходимо добавить второй препарат. Выбор второго препарата должен быть персонифицирован прежде всего с учетом риска развития или наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, а также других сопутствующих заболеваний, состояний и противопоказаний [1].

Возникает вопрос: всегда ли назначение второго препарата для достижения индивидуальных целей гликемического контроля позволяет нам добиться этого? По данным регистра пациентов с СД, около 50% пациентов имеют гликированный гемоглобин (HbA1c) >7%, что свидетельствует о неудовлетворительном гликемическом контроле [2].

Пандемия новой коронавирусной инфекции охватила весь мир. Наиболее тяжелое течение заболевания отмечается у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе с СД. Уровень HbA1c, степень декомпенсации углеводного обмена ассоциируются с высоким риском неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [3]. Таким образом, в условиях пандемии COVID-19 адекватный контроль гликемии, достижение индивидуальных целей гликемического контроля у больных СД – актуальная задача.

Клинический случай

Мужчина, 58 лет, обратился с жалобами на повышение гликемии до 8–9 ммоль/л натощак и до 12 ммоль/л в течение дня, зуд и покраснение в области наружных половых органов.

Из анамнеза известно, что СД 2-го типа (СД2) был диагностирован 7 лет назад на фоне избыточной массы тела (в дебюте масса тела – 93 кг, индекс массы тела – 28,1 кг/м²). Наследственный анамнез отягощен: СД2 у матери и старшего брата с 55 лет.

В дебюте заболевания рекомендована низкокалорийная диета с исключением простых углеводов и назначен метформин 850 мг 2 раза в сутки. На фоне лечения и соблюдения диеты отметили снижение массы тела на 5 кг. Год назад HbA1c – 7,4%. Были назначены метформин 850 мг 2 раза в сутки и эмпаглифлозин 5 мг 2 раза в сутки. Данную терапию принимал в течение года.

Ранее была диагностирована гиперлипидемия, в связи с чем пациент принимает розувастатин 10 мг на ночь.

Мужчина руководит предприятием, часто задерживается допоздна, периодически бывает в командировках.

При осмотре: рост – 182 см, масса тела – 88 кг, индекс массы тела – 26,6 кг/м², окружность талии – 90 см. Кожный покров обычной окраски и влажности, периферических отеков нет. Аускультация легких – без особенностей. Число дыханий – 18 в минуту. Тоны сердца ясные, чистые, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 72 в минуту. Артериальное давление – 120/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный

во всех отделах. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отмечает боли и рези при мочеиспускании. Пульсация на *aa. dorsalis pedis* сохранена. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, безболезненная, диффузно-однородной структуры, клинических признаков нарушения функции щитовидной железы нет.

При проведении лабораторных и инструментальных исследований получены следующие результаты.

- Клинический анализ крови: в норме.
- Клинический анализ мочи: pH 5,0, относительная плотность – 0,019 г/мл, белок – 0,1 г/л, глюкозурия – 7,0 ммоль/л; лейкоциты – 50 в поле зрения, эритроциты – 0–2 в поле зрения, нитриты – не обнаружены, дрожжи +++, остальные показатели в пределах нормы.
- Биохимический анализ крови: общий белок – 71 г/л, мочевины – 7,2 ммоль/л, креатинин – 125,5 мкмоль/л, мочевая кислота – 277,2 мкмоль/л, общий билирубин – 10,1 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 20 ед/л, аланинаминотрансфераза – 16,3 ед/л, гликемия – 8,9 ммоль/л; общий холестерин – 5,63 ммоль/л, триглицериды – 2,8 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 3,26 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 0,85 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации по EPI (Epidemiology Collaboration) – 55 мл/мин на 1,73 м².
- HbA1c – 8,3%.
- С-пептид – 2,4 нг/мл (норма 1,1–4,4 нг/мл).
- Электрокардиограмма: ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 80 в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево.
- Ультразвуковое исследование почек. Правая почка: контуры ровные, расположена типично. Размеры: 11,8×5,2×4,2 см. Паренхима однородная. Эхогенность в пределах нормы. Толщина паренхимы 2,0 см. Чашечно-лоханочная система уплотнена, не деформирована. Конкременты: выявлены единичные до 4 мм. Объемные образования не выявлены. Левая почка: контуры ровные, расположена типично. Размеры: 10,7×6,2×5,7 см. Паренхима однородная. Эхогенность в пределах нормы. Толщина паренхимы – 1,7 см. Чашечно-лоханочная система уплотнена, не деформирована. Конкременты: выявлены единичные до 4 мм. Объемные образования: определяются жидкостные образования с четкими замкнутыми контурами размерами 1,4 и 2,1 см – в верхнем полюсе почки подкапсульно. Заключение: эхографические признаки кист левой почки, конкрементов обеих почек.
- Консультация окулиста. Заключение: непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз (*oculus uterque, OU*).
- Консультация уролога: фимоз, баланопостит, мочекаменная болезнь, конкременты обеих почек, кисты почек. Рекомендовано хирургическое лечение.

Таким образом, пациенту был поставлен **диагноз***:

Основное заболевание: СД 2 типа (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: E11.7).

* Текст печатается в авторской редакции.

Осложнение основного заболевания: непролиферативная диабетическая ретинопатия. Нефропатия сложного генеза. Хроническая болезнь почек С3а.

Сопутствующие заболевания: Дислипидемия. Мочекаменная болезнь: конкременты обеих почек. Кисты почек. Фимоз. Баланопостит.

Индивидуальные целевые значения гликемического контроля: HbA1c <7%, глюкоза плазмы натощак/перед основными приемами пищи/на ночь – ≤7,0 ммоль/л, через 2 ч после еды – ≤9,0 ммоль/л.

В связи с наличием баланопостита и планируемым оперативным вмешательством эмпаглитозин был отменен. Для интенсификации сахароснижающей терапии в дополнение к метформину (1700 мг/сут) был назначен гликлазид модифицированного высвобождения (гликлазид МВ) в дозе 60 мг 1 раз в день утром. Через 3 мес терапии отмечено значительное снижение показателей гликемии в течение суток и HbA1c до 6,8%. Эпизодов гипогликемии не возникало. Пациент закончил лечение у уролога. При повторном обследовании соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи 2,4 мг/ммоль.

Через год пациент был госпитализирован в связи с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. На момент госпитализации предъявлял жалобы на повышение температуры тела до 39 °С, одышку, снижение аппетита, жидкий стул, повышение гликемии до 11 ммоль/л натощак, снижение массы тела на 3 кг. Из анамнеза известно, что ухудшение самочувствия появилось за 1 нед до госпитализации. Был осмотрен участковым врачом по месту жительства, получено лабораторное подтверждение новой коронавирусной инфекции. Принимал антибактериальную, жаропонижающую, противовирусную терапию. Однако был госпитализирован в связи с ухудшением состояния.

При осмотре: масса тела – 85 кг, индекс массы тела – 25,7 кг/м², окружность талии – 89 см. Кожный покров обычной окраски и влажности; периферических отеков нет. Тоны сердца ясные, чистые, ритмичные. Число дыханий – 24 в минуту, в акте дыхания вспомогательные мышцы не участвуют, дистанционные хрипы не слышны. Сатурация на воздухе – 95%. Частота сердечных сокращений – 86 в минуту. Артериальное давление 140/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон. Стул жидкий – 2–3 раза в день. Пульсация на *aa. dorsalis pedis* сохранена. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, безболезненная, диффузно-однородной структуры, клинических признаков нарушения функции щитовидной железы нет.

При проведении лабораторных и инструментальных исследований получены следующие результаты.

- Клинический анализ крови: лейкоциты – $8,03 \times 10^9$ /л (норма $3,4\text{--}10,8 \times 10^9$ /л), гемоглобин 131 г/л (норма 112–153 г/л), эритроциты – $4,46 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 146×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 58 мм/ч (норма 2–10 мм/ч).
- Клинический анализ мочи: глюкоза – 0 ммоль/л, белок – 0 г/л (норма 0–0,2), лейкоциты – 2–4 в поле зрения, эритроциты – 1–2 в поле зрения, кетоны – слабо

положительные, билирубин – отрицательно, pH – 5,5 (норма 5–6), нитриты – отрицательно, оксалаты, слизь.

- Биохимический анализ крови: альбумин – 39 г/л (норма 34–48 г/л), ферритин – 586,1 нг/мл (норма 20–300 нг/мл), натрий – 134 ммоль/л (норма 136–145 ммоль/л), хлориды – 98 ммоль/л (норма 98–108 ммоль/л), калий – 3,5 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л), аланинаминотрансфераза – норма, аспартатаминотрансфераза – норма, креатинин – 130,5 мкмоль/л (норма 50–98 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации (калькулятор скорости клубочковой фильтрации CKD-EPI, от англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – 51 мл/мин на 1,73 м², глюкоза – 9,88 ммоль/л (норма 3,1–6,1 ммоль/л), С-реактивный белок – 106,6 мг/л (0,1–5 мг/л), лактатдегидрогеназа – 219 ед/л (норма 125–220 ед/л).
- D-димер – 249 нг/мл (0–500 нг/мл).
- Интерлейкин – 6–32,53 пг/мл (норма 0–10 пг/мл).
- HbA1c – 7,8%.
- Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости: на компьютерной томограмме с высокой вероятностью признаки соответствуют вирусной пневмонии, в том числе вызванной COVID-19 (степень тяжести 2); поражение легочной ткани 28%.

На основании данных анамнеза, осмотра, результатов обследования поставлен **диагноз***:

Основное заболевание: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус лабораторно подтвержден, среднетяжелая форма (код по МКБ10: U07.1).

Осложнения основного заболевания: внебольничная двусторонняя пневмония, дыхательная недостаточность I ст.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II ст., 1 степени, риск 4. СД 2 типа. Непролиферативная диабетическая ретинопатия. Нефропатия сложного генеза. Хроническая болезнь почек С3а1. Дислипидемия. Мочекаменная болезнь: конкременты обеих почек. Кисты почек.

В стационаре отмечалось повышение гликемии до 8–11 ммоль/л натощак и перед основными приемами пищи и до 12–14 ммоль/л через 2 ч после еды.

В связи с развитием диареи, наличием дыхательной недостаточности метформин отменили.

Дозу гликлазида МВ увеличили до 90 мг/сут, а также к лечению добавили вилдаглиптин (100 мг/сут). На фоне данной терапии в условиях стационара были достигнуты индивидуальные целевые показатели гликемии (гликемия натощак/перед основными приемами пищи/на ночь – <7,5 ммоль/л, через 2 ч после еды – <10 ммоль/л).

Проводили антибактериальную, антикоагулянтную и гипотензивную терапию. Глюкокортикоиды не применяли. На фоне лечения температура тела нормализовалась, состояние пациента улучшилось. Выявлено снижение скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, положительная динамика при компьютерной томографии легких. Сатурация без кислородной поддержки нормализовалась в пределах 97–98%. Пациента выписали на 8-й день госпитализации в удовлетворительном состоянии с улучшением под наблюдение терапевта и эндокринолога по месту жительства. Рекомендовано

* Текст печатается в авторской редакции.

продолжить прием гликлазида МВ 60 мг утром в комбинации с вилдаглиптином 100 мг/сут.

Обсуждение

Ретроспективный анализ баз данных пациентов Великобритании и Германии показал, что наиболее часто в качестве второго препарата при неэффективности метформина назначают производные сульфонилмочевины (ПСМ) или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Механизм сахароснижающего действия ПСМ и иДПП-4 обусловлен усилением секреции инсулина. Нарушение секреции инсулина – основное звено патогенеза СД2 [4]. Резистентность к инсулину способна уменьшаться в результате снижения массы тела и фармакотерапии гипергликемии, однако она редко восстанавливается до нормы. Секреция инсулина при СД2 неполноценна и недостаточна для того, чтобы компенсировать инсулинорезистентность. Манифестация СД2 связана прежде всего с количественными и качественными нарушениями секреции инсулина [5]. При СД2 выявляют:

- снижение секреции инсулина в ответ на глюкозу и другие стимуляторы;
- нарушение пульсаторной секреции инсулина;
- нарушение превращения проинсулина в инсулин, что приводит к повышению содержания проинсулина.

Препараты ПСМ связываются с калиевыми каналами, чувствительными к аденозинтрифосфату на поверхности β -клеток [рецептор сульфонилмочевины (SUR)] и закрывают их, что приводит к деполяризации мембраны, открываются кальциевые каналы, усиливается поступление ионов кальция внутрь β -клетки и в конечном итоге происходит выделение инсулина путем экзоцитоза. Препараты инкретиновой группы также влияют на секрецию инсулина, однако данный механизм имеет глюкозозависимый характер. Так, иДПП-4 увеличивают концентрацию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), вырабатываемого L-клетками подвздошной кишки при поступлении пищи. ГПП-1, также вырабатываемый K-клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, вместе усиливает стимулированную глюкозой секрецию инсулина путем активации сигнального пути через белок Eras2A/Rap1 и циклический аденозинмонофосфат в панкреатических β -клетках [6].

Результаты первого прямого сравнительного исследования двух наиболее часто назначаемых в реальной клинической практике лекарственных препаратов: гликлазида МВ и ситаглиптина – показали более высокую эффективность гликлазида МВ в качестве второй линии терапии по сравнению с ситаглиптином в снижении уровня HbA1c [7]. В ретроспективном исследовании, основанном на анализе базы данных для изучения клинической практики Великобритании (Clinical Practice Research Datalink, CPRD), содержащей обезличенные данные пациентов из учреждений первичного звена здравоохранения Великобритании, было установлено, что вероятность достижения целевого уровня HbA1c $<7\%$ у пациентов, которые принимают гликлазид МВ, была на 35% выше, чем у тех, кто использует ситаглиптин. Одна из вторичных конечных точек исследования была определена как доля пациентов, достигших значения HbA1c $\leq 6,5\%$ (≤ 48 ммоль/л). Вероятность достиже-

ния этой цели была на 50% выше у пациентов, получавших терапию гликлазидом МВ, в сравнении с группой пациентов, применяющих ситаглиптин.

Наряду с этим результаты метаанализа 24 сахароснижающих препаратов из 6 фармакологических классов [8] показали, что при использовании в разрешенных дозах наибольшей сахароснижающей эффективностью (влияние на HbA1c) обладали агонисты рецептора ГПП-1 (снижение на 1,77%, но с различием в классе), а наименьшей – иДПП-4 (снижение на 0,58–0,72%). Снижение HbA1c на фоне приема ПСМ, в частности гликлазида (1,04%), более значимо, чем на фоне иДПП-4 (0,58–0,72%), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (0,65–1,01%) и тиазолидиндионов (0,62–0,98%).

Таким образом, учитывая важность достижения индивидуальных целей гликемического контроля, в настоящем клиническом наблюдении к терапии метформином добавлен гликлазид МВ в дозе 60 мг.

Гликлазид МВ имеет существенные особенности, которые заметно отличают его от всего класса ПСМ. Это прежде всего низкий риск гипогликемических состояний, сравнимый с риском при терапии иДПП-4. Было проведено несколько международных исследований по оценке риска гипогликемии на фоне приема различных препаратов ПСМ и иДПП-4 в период религиозного поста Рамадан, в течение которого люди полностью воздерживаются от приема пищи и питья от рассвета до заката, что значительно увеличивает риск гипогликемических состояний. В исследовании Al Sifri и соавт. [9] симптомы гипогликемии выявили только у 6,6% пациентов, которые получали гликлазид МВ, в сравнении с 12,4%, которые лечились глимепиридом и 19,7% – глибенкламидом. Количество гипогликемий при приеме гликлазида МВ сопоставимо с частотой гипогликемий при приеме ситаглиптина (6,7%).

В проспективном международном многоцентровом исследовании Dia-Ramadan приняли участие 1214 пациентов с СД2 из 9 стран (Индия, Индонезия, Малайзия, Бангладеш, Пакистан, Египет, Саудовская Аравия, Объединенные Арабские Эмираты, Кувейт [10]). В исследование были включены пациенты с СД2, уже получавшие гликлазид МВ. Во время Рамадана прием гликлазида МВ перенесли на вечер, перед приемом пищи после заката. Результаты наблюдения показали, что период Рамадана сопровождался увеличением эпизодов гипогликемии, однако как минимум 1 эпизод симптоматической гипогликемии (подтвержденный или нет) выявлен только у 2,2% пациентов. Случаи тяжелой гипогликемии не зафиксированы.

Гликлазид МВ 60 мг обеспечивает постепенное высвобождение действующего вещества при приеме всего 1 дозы препарата в сутки и отличается более низким риском гипогликемии по сравнению с глимепиридом [11].

Важным преимуществом гликлазида МВ в сравнении с иДПП-4 считают его нефропротективное свойство, которое было убедительно доказано в исследовании ADVANCE. Целью одного из самых масштабных исследований в диабетологии было изучение эффективности режима интенсивного контроля гликемии, основанного на применении гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетона МВ), а также эффективности антигипертензивной терапии в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2. Завершившееся 20 лет назад, это было, по сути, первое исследование,

1994

2008

сегодня

Контроль СД 2 типа с самого начала и на долгие годы

РЕКЛАМА

Краткая справочная информация по безопасности — Диабетон МВ. MV-23561-52749-17361

СОСТАВ. Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид — 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**. Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых осложнений (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таблетки). Коррекционные дозы для пациентов старше 65 лет и пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуются. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам Диабетон® МВ 30 мг. Наличие насечки на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу как 30 мг, так и при необходимости 90 мг. У пациентов, относящихся к группе риска развития гипогликемии, рекомендуется использовать минимальную дозу (30 мг). **Комбинированный прием с другим гипогликемическим лекарственным средством: Диабетон® МВ** может применяться в сочетании с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Повышенная чувствительность к гликлазиду или к любым вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного препарата, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома; диабетическая кома; почечная недостаточность тяжелой степени или печеночная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миконазола; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. Не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. При приеме производных сульфонилмочевины, в том числе и гликлазида, может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях — в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, после продолжительных или энергичных физических нагрузок, после употребления алкоголя, у пациентов с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, при передозировке лекарственного препарата Диабетон® МВ. Пациенту необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимость регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно (включая завтрак). Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. 1) **Препараты, тиазидирующие, способствующие увеличению риска развития гипогликемии**. Противоположные сочетания: миконазол; нереккомендуемые сочетания: фенилбутазол, этанол; сочетания, требующие осторожности: другие гипогликемические препараты (инсулин, жаробоза, метформин, тиазидирующие, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов ГПП-1); бета-адреноблокаторы, флуоксазол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; кларитромицин и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) **Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови**. **Нереккомендуемые сочетания**: даназол; сочетания, требующие осторожности: хлорпропамид в высоких дозах, глюкокортикостероиды и тетрациклин, ритонавир, салбутамол, тебутилам, препараты зверобой продырявленного. 3) **Препараты, которые могут вызывать дисгликемию (изменение концентрации глюкозы в крови)**. **Сочетания, требующие осторожности**: фторхинолоны. 4) **Сочетания, которые должны быть приняты во внимание**: антикоагулянты (назуприм, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ***. Беременность: рекомендуется заменить на инсулинотерапию: или заранее — в случае планируемой беременности, или сразу после выявления беременности. **Период грудного вскармливания**: противопоказан. **Фертильность***. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ***. Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность, особенно в начале терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. Реже: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и эритематозные буллезные нарушения) и, в исключительных случаях, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза), гепатит (единичные случаи). При появлении холестатической желтухи необходимо прекратить терапию. Преходящие зрительные расстройства, особенно в начале терапии. Побочные эффекты, присущие производным сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия. Повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающей печеночной недостаточности. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. В случае гипогликемической комы пациенту внутривенно вводят раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **ФОРМА ВЫПУСКА***. Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ*. «Лаборатория Сервье Индустри», Франция. ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия. АО «Сервье», 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

показавшее, что смертность (и в первую очередь сердечно-сосудистую) у больных СД можно снизить путем проведения медикаментозного лечения современными препаратами, уже имеющимися в тот момент на фармакологическом рынке большинства стран мира [12, 13]. Всего были рандомизированы 11 149 пациентов. Медиана периода наблюдения составила 5,0 лет. В исследование были включены больные СД 2-го типа с длительным анамнезом заболевания. Группы интенсивного и стандартного контроля гликемии были сопоставимы по базовым клинко-демографическим характеристикам: средний возраст – 66 ± 6 лет, женщин – 42%, средняя длительность СД – $7,9 \pm 6,3$ и $8,0 \pm 6,4$ года соответственно, макрососудистые заболевания в анамнезе зарегистрированы у 32% в обеих группах, микрососудистые осложнения – у 10%.

Интенсивная стратегия лечения предполагала достижение HbA1c 6,5%, при этом основным сахароснижающим препаратом в группе интенсивного контроля был **гликлазид МВ**, который после титрации до максимальной дозы (120 мг/сут) можно комбинировать с другими лекарственными препаратами. На момент завершения исследования 74% пациентов принимали Диабетон МВ® в комбинации с метформином, 19% – с глитазоном и 40% – с инсулином. Стандартный контроль гликемии подразумевал достижение целевого уровня HbA1c в соответствии с местными рекомендациями по лечению СД.

Важная особенность исследования ADVANCE – постепенные темпы снижения показателей гликемии. Снижение HbA1c в группе интенсивного контроля составило лишь 0,5% в первые 6 мес лечения и достигло целевого уровня 6,5% только через 36 мес исследования. Результаты исследования показали, что в группе интенсивного контроля гликемии отмечено достоверное снижение относительного риска развития:

- основных микро- и макрососудистых осложнений на 10% ($p=0,013$);
- микрососудистых осложнений на 14% ($p=0,01$);
- уровня микроальбуминурии на 9% ($p=0,018$);
- уровня макроальбуминурии на 30% ($p<0,001$);
- развития новых случаев нефропатии и ее прогрессирования на 21% ($p=0,006$).

Результаты исследования ADVANCE и последовавшего за ним ADVANCE-ON послужили основанием для внесения в инструкцию к оригинальному гликлазиду МВ дополнительных показаний, а именно: «Профилактика осложнений СД: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с СД2 путем интенсивного гликемического контроля». Нефропротективные свойства гликлазида МВ отражены и в клинических рекомендациях по лечению СД2 и должны приниматься во внимание при персонализации выбора сахароснижающих препаратов у пациентов с хронической болезнью почек. Препарат можно назначать вплоть до IV стадии хронической болезни почек включительно [1].

Сахарный диабет считают одним из значимых факторов риска смерти в стационаре при новой коронавирусной инфекции [14], однако результат многочисленных исследований показал, что хорошо контролируемый уровень глюкозы в крови ассоциировался с более низкой смертностью и более благоприятными исходами при COVID-19, причем как у пациентов с СД, так и при впервые выявленной гипергликемии [15]. Вместе

с тем тяжелые инфекции повышают риск развития диабетического кетоацидоза и гипергликемического гиперосмолярного состояния.

При выборе лекарственных препаратов для терапии СД на фоне COVID-19 следует руководствоваться в основном их предполагаемой эффективностью и потенциальными или фактическими побочными эффектами [16]. Так, применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа вызывает зугликемический и сопряженный с гипергликемией кетоацидоз, особенно у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Важно отметить, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа оказывают влияние на экскрецию глюкозы и натрия с мочой, что приводит к осмотическому диурезу и потенциальному обезвоживанию [17]. Кроме того, эти препараты в ряде случаев необходимо отменить из-за снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации на фоне инфекции, что существенно ограничивает их глюкозо-снижающий эффект.

Терапия агонистами рецепторов ГПП-1 снижала частоту серьезных неблагоприятных сердечных событий в исследованиях сердечно-сосудистых исходов и оказывала благотворное влияние на больных с ожирением, а также медиаторы воспаления, которые связаны с более выраженной тяжестью течения COVID-19. Однако до сих пор неизвестно, в какой степени использование препаратов данной группы с эффектом снижения массы тела может быть полезно во время этой пандемии [18]. Однако начинать или поддерживать такую терапию в острых или критических ситуациях (таких как тяжелая форма COVID-19) не рекомендуется из-за медленного наступления эффекта и возможности развития тошноты и рвоты [19].

Преимущества терапии метформином у пациентов с COVID-19 активно обсуждаются. Метаанализ 9 исследований (перекрестные исследования, исследования типа «случай–контроль», ретроспективные/проспективные когортные исследования) с участием 10 233 человек показал, что метформин связан с более низкой смертностью [20]. Однако, так как тяжелое течение COVID-19 ассоциировано со значительным повышением продукции лактата и риском лактат-ацидоза [21], у таких пациентов целесообразно тщательно контролировать уровень лактата и кислотно-основное состояние, а при нарастании лактата – прервать терапию метформином.

Для контроля уровня глюкозы у больных СД, госпитализированных в критическом состоянии, в том числе у пациентов с бактериальными или вирусными инфекциями, как правило, используют инсулин [22]. Декомпенсация углеводного обмена на фоне терапии глюкокортикоидами при тяжелом течении COVID-19 может сопровождаться выраженной инсулинорезистентностью. Терапией выбора в этом случае также будет инсулин.

Препараты ПСМ можно применять у пациентов с COVID-19 с учетом риска гипогликемических состояний и скорости клубочковой фильтрации. Учитывая общее состояние пациентов, как правило, требуется увеличение дозы ранее применяемых лекарственных средств. В этой ситуации наиболее безопасно использование гликлазида МВ, у которого низкий риск гипогликемий и есть возможность титрации дозы от 30 до 120 мг/сут (делимая таблетка). Сочетание гликлазида МВ с иДПП-4 позволяет усилить сахароснижающую терапию и сопровождается

меньшим риском гипогликемических состояний, чем комбинация других ПСМ с иДПП-4 [5]. Несмотря на то что действие ПСМ и иДПП-4 направлено на усиление секреции инсулина, комбинация этих 2 классов препаратов вполне обоснована. Она приводит не только к усилению секреции инсулина, но также снижает секрецию глюкагона и повышает чувствительность β -клеток к глюкозе, вызывая усиление секреторного ответа при формировании вторичной резистентности к ПСМ. Кроме того, влияет на пассаж пищи из желудка, что способствует снижению риска гипогликемий. В связи с отсутствием влияния гликлазида на сигнальный путь E_{RAC2A}/R_{AP1} необходимо отметить, что наиболее безопасной комбинацией в отношении риска

возможной гипогликемии считают комбинацию инкретинов (ГПП-1) с гликлазидом (Диабетон МВ) [23].

Низкий риск гипогликемических состояний, нефропротективные свойства, доказанная сердечно-сосудистая безопасность и вместе с тем патогенетически правильно направленная терапия, отсутствие нежелательных побочных эффектов в отношении различных органов и систем служат несомненными преимуществами гликлазида МВ. Это позволяет активно использовать препарат в комбинации с метформином для достижения эффективного контроля гликемии, в том числе в случае необходимости у пациентов с СД при развитии новой коронавирусной инфекции.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кононенко Ирина Владимировна (Irina V. Kononenko) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: shakhtarina@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>

Смирнова Ольга Михайловна (Olga M. Smirnova) – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: dr_smr@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3885-8988>

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. Москва, 2021.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21, № 3. С. 144–159.
3. Bode B., Garrett V., Messler J. et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States // J. Diabetes Sci. Technol. 2020. Vol. 14, N 4. P. 813–821. DOI: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
4. DeFronzo R.A., Eldor R., Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in T2DM // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, suppl. 2. P. S 127–S 138. DOI: <https://doi.org/10.2337/dcS 13-2011>
5. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Новые представления о нарушении глюкостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2-го типа. Клинические последствия // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 3. С. 23–31. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM2015323-31>
6. Yasuda K., Inagaki N., Yamada Y. et al. Hamster gastric inhibitory polypeptide receptor expressed in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells: its structure and functional properties // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994. Vol. 205, N 3. P. 1556–1562. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2844>
7. Zaccardi F., Jacquot E., Cortese V., Tyrer F., Seidu S., Davies M.J. et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22, N 12. P. 2417–2426. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14169>
8. Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses // Clin. Pharmacol. Ther. 2019. Vol. 105, N 5. P. 1213–1223.
9. Al Sifri S., Basiouny A., Ehtay A., Al Omari M. et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // Int. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 65. P. 1132–1140.
10. Hassanein M., Al Sifri S., Shaikh S., Abbas Raza S., Akram J., Pranoto A. et al.; on behalf of the DIA-RAMADAN Study Investigators, A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN // Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. Vol. 163. Article ID 108154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108154>
11. Scherthaner G. et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // Eur. J. Clin. Invest. 2004. Vol. 34. P. 535–542.
12. Matthews D.R. ADVANCE // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22, suppl. 2. P. 3–4. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14014>
13. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation // Diabetologia. 2001. Vol. 44. P. 1118–1120.
14. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. et al. 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 10 229. P. 1054–1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S 0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S 0140-6736(20)30566-3) Epub 2020 Mar 11.
15. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66, № 1. С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12458>
16. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications // Endocr. Rev. 2020. Vol. 41. P. 457–470.
17. Hahn K., Ejaz A.A., Kanbay M., Lanaspa M.A. Johnson R.J. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms // Nat. Rev. Nephrol. 2016. Vol. 12. P. 711–712.
18. Stoian A.P., Papanas N., Prazny M., Rizvi A.A., Rizzo M. Incretin-based therapies role in COVID-19 era: evolving insights // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2020. Vol. 25, N 6. P. 494–496. DOI: <https://doi.org/10.1177/1074248420937868>
19. Nauck M.A., Meier J.J. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? // Eur. J. Endocrinol. 2019. Vol. 181. P. R 211–R 234.
20. Lukito A.A., Pranata R., Henrina J., Lim M.A., Lawrensia S., Suastika K. The Effect of metformin consumption on mortality in hospital-

ized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14, N 6. P. 2177–2183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.006> Epub 2020 Nov 11. PMID: 33395778; PMCID: PMC 7657016.

21. Zhao W., Yu S., Zha X., Wang N., Pang Q., Li D. et al. Clinical characteristics and durations of hospitalized patients with COVID-19 in Beijing: a retrospective cohort study // *medRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035436>

REFERENCES

- Standards of specialized diabetes care. In: I.I. Dedov., M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorov (eds). 10th ed. Moscow, 2021. (in Russian)
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.A., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]*. 2018; 21 (3): 144–59. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM9686> (in Russian)
- Bode B., Garrett V., Messler J., et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020; 14 (4): 813–21. DOI: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
- DeFronzo R.A., Eldor R., Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in T2DM. *Diabetes Care.* 2013; 36 (Suppl 2): S 127–38. DOI: <https://doi.org/10.2337/dcS 13-2011>
- Dedov I.I., Smirnova O.M., Kononenko I.V. New concepts of glucose-induced insulin secretion in the development of type 2 diabetes: clinical implications. *Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]*. 2015; 18 (3): 23–31. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM2015323-31> (in Russian)
- Yasuda K., Inagaki N., Yamada Y., et al. Hamster gastric inhibitory polypeptide receptor expressed in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells: its structure and functional properties. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 205 (3): 1556–62. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2844>
- Zaccardi F., Jacquot E., Cortese V., Tyrer F., Seidu S., Davies M.J., et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22 (12): 2417–26. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14169>
- Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105 (5): 1213–23.
- Al Sifri S., Basiouny A., Ehtay A., Al Omari M., et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2011; 65: 1132–40.
- Hassanein M., Al Sifri S., Shaikh S., Abbas Raza S., Akram J., Pranoto A., et al.; on behalf of the DIA-RAMADAN Study Investigators, A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 163: 108154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108154>
- Scherthaner G., et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 535–42.

22. Luo M., Zuo Y., Guo J., Wen X., Kang Y. Continuous glucose monitoring system can improve the quality of glucose control and glucose variability compared with point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97. Article ID e12138.

23. Takahashi T., Shibasaki T., Takahashi H. et al. Antidiabetic sulfonylureas and cAMP cooperatively activate Epac2A // *Sci. Signal.* 2013. Vol. 6, N 298. P. ra 94. DOI: <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004581>

12. Matthews D.R. ADVANCE. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22 (Suppl 2): 3–4. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14014>

13. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicron MR controlled evaluation. *Diabetologia.* 2001; 44: 1118–20.

14. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10 229): 1054–62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S 0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S 0140-6736(20)30566-3) Epub 2020 Mar 11.

15. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2020; 66 (1): 35–46. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12458> (in Russian)

16. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020; 41: 457–70.

17. Hahn K., Ejaz A.A., Kanbay M., Lanaspa M.A. Johnson R.J. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12: 711–2.

18. Stoian A.P., Papanas N., Prazny M., Rizvi A.A., Rizzo M. Incretin-based therapies role in COVID-19 era: evolving insights. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020; 25 (6): 494–6. DOI: <https://doi.org/10.1177/1074248420937868>

19. Nauck M.A., Meier J.J. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol.* 2019; 181: R 211–34.

20. Lukito A.A., Pranata R., Henrina J., Lim M.A., Lawrensia S., Suastika K. The Effect of metformin consumption on mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (6): 2177–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.006> Epub 2020 Nov 11. PMID: 33395778; PMCID: PMC 7657016.

21. Zhao W., Yu S., Zha X., Wang N., Pang Q., Li D., et al. Clinical characteristics and durations of hospitalized patients with COVID-19 in Beijing: a retrospective cohort study. *medRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035436>

22. Luo M., Zuo Y., Guo J., Wen X., Kang Y. Continuous glucose monitoring system can improve the quality of glucose control and glucose variability compared with point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e12138.

23. Takahashi T., Shibasaki T., Takahashi H., et al. Antidiabetic sulfonylureas and cAMP cooperatively activate Epac2A. *Sci Signal.* 2013; 6 (298): ra 94. DOI: <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004581>