

ВЛИЯНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Т.Н. Маркова^{1,2}, М.С. Стас^{1*}

¹Российский университет медицины, Москва

²Городская клиническая больница №52, Москва

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) находятся в группе высокого риска неблагоприятных исходов при коронавирусной инфекции (COVID-19). Несмотря на постепенное разрешение пандемии, появляются новые штаммы вируса, характеризующиеся высокой контагиозностью, и увеличивается риск перехода инфекции в сезонное заболевание. В связи с чем остается актуальным вопрос выявления факторов риска, утяжеляющих течение COVID-19 у больных с СД2, в том числе роль исходной сахароснижающей терапии.

В обзоре представлена и систематизирована актуальная информация (по данным рандомизированных клинических испытаний и метаанализов) о влиянии амбулаторного и стационарного применения метформина и инновационных сахароснижающих препаратов (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4) на течение и исход COVID-19 у пациентов с СД2. При этом описаны потенциальные механизмы реализации патогенетического воздействия препаратов на течение COVID-19, положительные и отрицательные аспекты их назначения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; сахарный диабет 2 типа; метформин; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

THE IMPACT OF INNOVATIVE GLUCOSE-LOWERING DRUGS ON THE COURSE AND OUTCOME OF COVID-19 IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Tatiana N. Markova^{1,2}, Mukhamed S. Stas^{1*}

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia

²Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are at high risk of adverse outcomes in coronavirus infection (COVID-19). Despite the gradual resolution of the pandemic, new strains of the virus are emerging, characterized by high contagiousness, and the risk of infection becoming a seasonal disease is increasing. In this connection, the issue of identifying risk factors that aggravate the course of COVID-19 in patients with T2DM, including the role of initial hypoglycemic therapy, remains relevant. The review presents and systematizes up-to-date information (according to randomized clinical trials and meta-analyses) on the effect of outpatient and inpatient use of metformin and innovative hypoglycemic drugs (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) on the course and outcome of COVID-19 in patients with T2DM. At the same time, the potential mechanisms of the pathogenetic effect of drugs on the course of COVID-19, positive and negative aspects of their administration are described.

KEYWORDS: COVID-19; type 2 diabetes mellitus; metformin; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. заявила, что распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, достигло стадии пандемии [1]. После трех лет борьбы с заболеванием в связи со стабилизацией обстановки в начале мая 2023 г. ВОЗ объявила, что ситуация с COVID-19 больше не является чрезвычайной в области здравоохранения, имеющей интернациональное значение [2]. Однако, учитывая риск появления новых штаммов вируса (например, EG.5 «Eris» и BA.2.86 «Pirola», которые характеризуются высокой контагиозностью) и перехода инфекции в сезонное заболевание, дальнейшее изучение способов лечения и профилактики COVID-19 остается достаточно актуальной проблемой [3, 4].

С первых месяцев пандемии COVID-19 начали поступать отчеты о том, что сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из основных факторов риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания. На сегодня известно, что госпитализированные в связи с COVID-19 пациенты с СД2 в два-три раза чаще попадают в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по сравнению с лицами, не страдающими СД2, а уровень их смертности увеличивается как минимум вдвое [5–7].

Этот факт спровоцировал инициацию целого ряда исследований проспективного и ретроспективного характера, изучавших влияние амбулаторного (до госпитализации) и стационарного (в ходе госпитализации) применения сахароснижающих препаратов (ССП) на течение и исход COVID-19.



В литературном обзоре представлены данные о влиянии метформина и инновационных ССП (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)) на течение и исход COVID-19, опубликованные в 2022–2023 гг. В статье проведен анализ результатов рандомизированных клинических испытаний (РКИ) и метаанализов, поскольку в научном сообществе они рассматриваются как высшая ступень доказательности.

МЕТФОРМИН

В настоящее время метформин является препаратом первой линии в лечении СД2 согласно большинству на-

циональных руководств мира и ежедневно используется более чем 200 миллионами пациентов. На сегодня появилось много исследований, доказывающих противовирусное действие метформина, в том числе в отношении SARS-CoV-2.

Метформин влияет на вирус SARS-CoV-2 посредством различных механизмов. Однако главные роли играют пути подавления мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) посредством передачи сигналов АМФ-активируемой протеинкиназы через активацию гена — супрессора опухоли p53, ингибирование фактора, индуцируемого гипоксией-1α, и снижение количества активных форм кислорода (АФК) [8]. В табл. 1 представлены фундаментальные данные, полученные за последние три года о влиянии метформина на модели инфекции SARS-CoV-2 (*in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*).

Таблица 1. Фундаментальные научные исследования влияния метформина на модели инфекции SARS-CoV-2

Первый автор, год	Дизайн исследования	Полученные результаты
Gordon, 2020 [9]	<i>In vitro</i>	Метформин ингибировал рост вируса и повышал жизнеспособность клеток
Schaller, 2021 [10]	Анализы <i>ex vivo</i> и <i>in vitro</i>	Метформин снизил титры SARS-CoV-2 в части донорских тканей легких, но не в клеточной линии Vero E6
Xian, 2021 [11]	Анализы <i>ex vivo</i> и <i>in vitro</i>	Метформин ингибировал активацию инфламмосомы NLRP3, выработку интерлейкин-1β, ИЛ-6. Метформин ингибировал синтез митохондриальной ДНК (мтДНК), предотвращал образование цитоплазматически окисленной мтДНК и снижал активность ДНК-полимеразы-γ
Cory, 2021 [12]	<i>In vitro</i>	Предварительная обработка моноцитов метформином ослабляла экспрессию ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли в ответ на воздействие субъединицы 1 рекомбинантного спайкового белка SARS-CoV-2
Sun, 2022 [13]	<i>In vitro</i>	Метформин ингибировал расщепление каспазы-1 неструктурным белком 6 вируса, созревание и высвобождение ИЛ-1β, созревание ИЛ-18, пироптоз и образование N-концевого фрагмента р30 гасдермина Д (действует как система отрицательной обратной связи, ингибируя опосредованную воспалением активацию каспазы-1/11)
Parthasarathy, 2022 [14]	<i>In vitro</i>	В клетках респираторных эпителиальных клеток, предварительно обработанных метформином и инфицированных SARS-CoV-2, наблюдалось снижение вирусной РНК на 90% и уровня вирусного белка на 50%. В клетках эпителия кишечника наблюдалось снижение титров вируса
Ventura-López, 2022 [15]	<i>In vitro</i>	Снижение вирусной нагрузки в изучаемой ткани на 98% после 48 часов воздействия глицината метформина. Наблюдалась 100% выживаемость обработанных метформином клеток H1299 через 48 часов после заражения SARS-CoV-2. Значительно повышена жизнеспособность клеток Vero E6, обработанных метформином, через 96 часов после заражения SARS-CoV-2
Bramante, 2023 [16]	<i>In vivo</i>	При применении метформина средняя вирусная нагрузка SARS-CoV-2 снижена в 3,6 раза по сравнению с плацебо (-0,56 log ₁₀ копий/мл; 95% ДИ: -1,05 до -0,06, p=0,027)

Примечание. ИЛ — интерлейкин; мтДНК — митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота.

Проведены 2 крупных РКИ с использованием метформина — COVID-OUT и TOGETHER. В исследовании COVID-OUT изучалось влияние на первичную комбинированную конечную точку (гипоксия, подтвержденная пульсоксиметром (сатурация кислорода <93%), посещение отделения неотложной помощи, госпитализация или смерть) трех препаратов — метформина, ивермектина и флувоксамина. Всего был рандомизирован 1431 пациент, из них получали метформин 663 человека. Скорректированное отношение шансов (ОШ) для первичного события составило 0,84 (95% ДИ=0,66–1,09; $p=0,19$) для метформина, 1,05 (95% ДИ=0,76–1,45; $p=0,78$) для ивермектина и 0,94 (95% ДИ=0,66–1,36; $p=0,75$) для флувоксамина. В заранее определенных вторичных точках скорректированное ОШ обращения в отделение неотложной помощи, госпитализации или смерти составило 0,58 (95% ДИ=0,35–0,94) для метформина, 1,39 (95% ДИ=0,72–2,69) для ивермектина и 1,17 (95% ДИ=0,57–2,40) для флувоксамина. Таким образом, в данном плацебо-контролируемом клиническом исследовании при использовании метформина, ивермектина и флувоксамина для раннего амбулаторного лечения инфекции SARS-CoV-2 ни один из трех препаратов не оказал существенного влияния на составную первичную конечную точку. Однако продемонстрировано влияние метформина на более тяжелые компоненты первичной конечной точки (посещение отделения неотложной помощи, госпитализация или смерть) [17].

Первичной конечной точкой исследования TOGETHER стала госпитализация, определяемая как пребывание участников в отделениях неотложной помощи по поводу COVID-19 более 6 часов или направление на стационарное лечение в течение 28 дней после рандомизации. В исследование включили 215 человек, получавших метформин, и 203 пациента, получавших плацебо. На основании байесовской бета-биномиальной модели не было обнаружено преимуществ применения метформина по сравнению с плацебо на первичную конечную точку [18].

В табл. 2 представлены результаты крупных метаанализов, оценивающих использование метформина у пациентов с СД2 и COVID-19.

Таким образом, во всех представленных исследованиях амбулаторный прием метформина снижал риск смерти от COVID-19, но благоприятное влияние стационарного применения выявлено лишь в одном метаанализе из трех. В соответствии с вышеизложенным, к 2023 г. накоплено большое количество научных данных, доказывающих положительный эффект применения метформина на смертность при COVID-19.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

ИНГЛТ-2 представляют собой класс сахароснижающих препаратов, которые преимущественно действуют на почечном уровне, ингибируя реабсорбцию глюкозы и натрия. Учитывая результаты проведенных исследований по влиянию ИНГЛТ-2 на сердечно-сосудистый исход, доказанный нефро- и кардиопротективный эффекты, класс широко применяется не толь-

ко у пациентов с СД2, но и у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП) [26, 27]. На сегодня механизмы, обуславливающие кардио- и нефропротективное действие, широко изучаются. Наиболее известными из них являются: снижение нагрузки на миокард за счет натрийуреза и влияния на ионные транспортеры, уменьшение внутриклубочкового давления в связи с сужением приносящей артериолы клубочка и сдвиг обмена в сторону использования энергоемких жиров [28]. В литературе описаны множественные плейотропные эффекты ИНГЛТ-2, такие как улучшение эндотелиальной функции и влияние на воспалительные маркеры (ИЛ-6, ферритин и С-реактивный белок (СРБ)), что может приводить к снижению интенсивности цитокинового шторма и вероятности развития тромбозомболических осложнений COVID-19 [29]. При использовании ИНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и COVID-19 следует учитывать как положительные, так и отрицательные эффекты данного класса препаратов.

Положительным эффектом является вышеописанное противовоспалительное действие, доказанное не только в исследованиях на мышах, но и на людях. В исследованиях наблюдается снижение уровня воспалительных клеток на уровне артериальных бляшек, снижение экспрессии мРНК в СРБ и моноцитарном хемоаттрактантном протеине-1, а также ИЛ-6, ферритина и фактора некроза опухоли (ФНО) [30, 31]. Одним из главных механизмов улучшения эндотелиальной функции является снижение окислительного стресса — происходит не только ингибирование реабсорбции глюкозы, но и сдвиг метаболизма в сторону окисления липидов и ограничения процесса гликолиза [32].

Однако к отрицательным аспектам применения ИНГЛТ-2 относятся повышенный риск генитальных инфекций, кетоацидоза, острого повреждения почек, что в контексте COVID-19 вызывает особые опасения их назначения в период острого заболевания [30].

В сентябре 2021 г. в журнале *Lancet Diabetes and Endocrinology* опубликованы данные РКИ DARE-19. Согласно результатам исследования, из 625 пациентов, получавших дапаглифлозин, у 70 (11,2%) наблюдалось появление/ухудшение органной дисфункции или смерть, а в группе плацебо — у 86 пациентов из 625 (13,8%) (ОР=0,80; 95% ДИ=0,58–1,10; $p=0,17$). Что касается основного исхода выздоровления, то у 547 пациентов (87,5%) в группе дапаглифлозина и у 532 (85,1%) в группе плацебо наблюдалось улучшение клинического состояния, хотя разница была статистически незначимой. В группе дапаглифлозина развился 41 летальный исход (6,6%), а в группе плацебо — 54 (8,6%) (ОР=0,77; 95% ДИ=0,52–1,16). Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 65 (10,6%) из 613 пациентов, принимавших дапаглифлозин, и у 82 (13,3%) из 616 пациентов, принимавших плацебо. В связи с чем сделан вывод о том, что у пациентов с кардиометаболическими факторами риска, госпитализированных по поводу COVID-19, лечение дапаглифлозином являлось безопасным и не приводило к статистически значимому снижению риска органной дисфункции/смерти или улучшению клинического выздоровления [33].

Таблица 2. Влияние метформина на течение и исход COVID-19 по результатам метаанализов

Авторы	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты
Nassar M [†] [19]	Смертность, госпитализация и перевод в ОРИТ и/или на ИВЛ	15 исследований (6185 пациентов)	Применение метформина связано с более значимым статистически низким уровнем смертности при сравнении с другими ССП (отношение рисков (ОР)=0,60; 95% ДИ=0,47–0,77; p<0,001). Анализ 4 исследований показал отсутствие влияния метформина на госпитализацию в ОРИТ и/или перевод на ИВЛ (ОР=0,96; 95% ДИ=0,63–1,44, p≤0,83)
Ganesh A ^{**} [20]	Смертность и тяжесть заболевания	32 исследования (2 916 231 пациент)	Использование метформина достоверно связано с более низкой смертностью у пациентов с COVID-19 с СД как в нескорректированной (ОШ=0,61; 95% ДИ=0,53–0,71, p<0,001), так и в скорректированной (ОШ=0,78; 95% ДИ=0,69–0,88, p<0,001) моделях
Nguyen NN [*] [21]	Внутрибольничная смертность или смертность в течение 90 дней после подтверждения COVID-19	42 исследования (1 857 307 пациентов)	Прием метформина значительно снижал смертность от COVID-19 по сравнению с лицами, не принимавшими препарат (ОШ=0,54; 95% ДИ=0,47–0,62)
Zhan K [*] [22]	Первичная точка — смерть, связанная с COVID-19. Вторичные исходы — госпитализация в ОРИТ и перевод на ИВЛ	34 исследования [‡]	Лечение метформином снижает смертность у пациентов с COVID-19 и СД2 (ОШ=0,66; 95% ДИ=0,58–0,75). Не наблюдалось статистически значимого снижения частоты госпитализаций в ОРИТ или перевода на ИВЛ (ОРИТ: ОШ=0,99; 95% ДИ=0,82–1,19; ИВЛ: ОШ=0,35; 95% ДИ=0,01–10,41)
Ma Z ^{**} [23]	Смертность	17 исследований (30 891 пациент)	Амбулаторное применение метформина связано со снижением внутрибольничной смертности с объединенным нескорректированным ОШ=0,48 (95% ДИ=0,37–0,62), скорректированным ОШ=0,71 (95% ДИ=0,50–0,99)
		5 исследований (396 пациентов)	Применение метформина в стационаре снижает внутрибольничную смертность с объединенным нескорректированным ОШ=0,18 (95% ДИ=0,10–0,31), скорректированным ОШ=1,10 (95% ДИ=0,38–3,15)
Han T ^{**} [24]	Смертность, неблагоприятные комбинированные исходы: ИВЛ, ОРДС, ДВС, госпитализация в ОРИТ, прогрессирование заболевания или другие неблагоприятные исходы	23 исследования [‡]	Использование метформина статистически значимо снижало риск смерти (объединенное ОШ=0,62; 95% ДИ=0,50–0,76, p=0,000, объединенное скорректированное ОШ=0,73; 95% ДИ=0,60–0,88, p=0,001). Прием метформина на амбулаторном этапе статистически значимо снижал риск смерти (объединенное ОШ=0,58; 95% ДИ=0,47–0,71, p=0,000), но стационарное применение метформина не привело к такому результату (объединенное ОШ=1,14; 95% ДИ=0,42–3,10, p=0,804). Обнаружена статистически значимая связь между метформином и снижением неблагоприятных комбинированных исходов (объединенное ОШ=0,83; 95% ДИ= 0,71–0,97, p=0,022)
Chen Y ^{**} [25]	Смертность	35 исследований (3 020 140 пациентов) из них 25 исследований	Применение метформина снижает уровень смертности при сравнении с лицами, не принимающими препарат (объединенное ОШ=0,74; 95% ДИ= 0,67–0,81; p=0,00). Догоспитальный прием метформина связан со значительным снижением уровня смертности (объединенное ОШ=0,76; 95% ДИ: 0,69–0,84), но при его назначении в ходе госпитализации такой связи не наблюдалось (объединенное ОШ=0,41; 95% ДИ=0,11–1,60)

Примечание: * — амбулаторное применение, ** — амбулаторное + стационарное применение, † — данные отсутствуют, ‡ — количество пациентов не указывалось. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ССП — сахароснижающие препараты; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; СД (СД2) — сахарный диабет (2 типа); ОШ — отношение шансов; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

В табл. 3 представлены результаты метаанализов, опубликованных в 2022–2023 гг., оценивающих влияние использования иНГЛТ-2 при COVID-19.

Таким образом, шесть метаанализов доказали положительное влияние применения иНГЛТ-2 на исходы COVID-19, два — нейтральный эффект.

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) представляет собой фермент, расщепляющий инкретины (глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный пептид), которые являются эндогенными

Таблица 3. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-типа на течение и исход COVID-19 по данным метаанализов

Авторы	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты
Nguyen NN* [21]	Внутрибольничная смертность или смертность в течение 90 дней после подтверждения COVID-19	13 исследований (276 936 пациентов)	Использование иНГЛТ-2 снижало смертность от COVID-19 по сравнению с лицами, не принимавшими их (ОШ=0,60; 95% ДИ=0,40–0,88)
Chen Y* [25]	Смертность	35 исследований (3 020 140 пациентов) из них 8 исследований	Применение иНГЛТ-2 снижает смертность (объединенное ОШ=0,82; 95% ДИ=0,76–0,88; p=0,00)
Permana H* [34]	Смертность и тяжесть COVID-19	17 исследований (3 228 038 пациентов)	Лечение иНГЛТ-2 до госпитализации связано со снижением смертности (ОШ=0,69; 95% ДИ=0,56–0,87, p=0,001) и тяжести заболевания (ОШ=0,88; 95% ДИ=0,80–0,97; p=0,008)
Zhan K* [22]	Смерть, связанная с COVID-19	10 исследований*	Прием иНГЛТ-2 ассоциировался со снижением смертности (ОШ=0,80; 95% ДИ=0,73–0,88)
Zhu Z* [35]	Комбинированный неблагоприятный исход, включая необходимость госпитализации в ОРИТ, ИВЛ и внутрибольничную смерть	31 исследование (122 844 пациента)	Использование иНГЛТ-2 связано с относительно меньшим риском неблагоприятных исходов по сравнению с инсулином (логарифм отношения шансов [logОШ]=0,91; 95% ДИ=0,57–1,26), иДПП-4 (logОШ=0,61; 95% ДИ= 0,28–0,93)
Schlesinger S† [36]	Смертность	9 исследований†	Применение иНГЛТ-2 ассоциировалось со снижением риска смерти (суммарное ОР=0,88; 95% ДИ=0,73–1,04)
Nassar M† [19]	Смертность, госпитализация и перевод в ОРИТ и/или на ИВЛ	7 исследований (17 094 пациента)	Не наблюдалось значимого различия в смертности у лиц, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами без иНГЛТ-2 (ОР=0,82; 95% ДИ=0,65–1,04, p=0,11). Объединенный анализ двух исследований показал отсутствие различий в госпитализации в ОРИТ и/или ИВЛ у лиц, получавших иНГЛТ-2 (ОР=0,91; 95% ДИ=0,78–1,06, p=0,21) по сравнению с лицами, не получавшими их. Однако пациенты, принимавшие иНГЛТ-2, значительно реже нуждались в госпитализации (ОР=0,89, 95% ДИ=0,84–0,95, p<0,001)
Han T* [24]	Смертность, неблагоприятные комбинированные исходы	5 исследований‡	Лечение иНГЛТ-2 не влияло на риск летального исхода и неблагоприятные исходы COVID-19, скорректированное ОШ смертности=1,04 (95% ДИ=0,56–1,92, p=0,904), скорректированное ОШ неблагоприятных исходов = 0,81 (95% ДИ=0,47–1,40, p=0,458)

Примечание: * — амбулаторное применение, † — данные отсутствуют, ‡ — количество пациентов не указывалось. иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

гормонами, участвующими в регуляции секреции инсулина β -клетками и глюкагона α -клетками поджелудочной железы в ответ на изменение глюкозы в крови [37]. При применении иДПП-4 блокируется деградация инкретиннов и, таким образом, пролонгируется стимуляция выработки инсулина в ответ на повышенную концентрацию глюкозы в крови. Известно, что при использовании иДПП-4 понижается риск гипогликемии, особенно опасной в ходе острой COVID-19. Помимо роли в регуляции уровня глюкозы, ДПП-4 экспрессируется на иммунных клетках и, как полагают, связана с поддержанием состава и функции лимфоцитов, активацией и стимуляцией Т-клеток, образованием Т-клеток памяти, модуляцией цитокинов, хемокинов и пептидных гормонов [38, 39].

Иммунный ответ на SARS-CoV-2 можно разделить на две фазы: раннюю фазу адаптивного иммунитета для уничтожения вируса и позднюю фазу воспаления, вызванного повреждением альвеолярных клеток [40]. Острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся при COVID-19, может быть связан с поздней иммунной фазой, и снижение воспаления на этом этапе уменьшает повреждение легких. иДПП-4 потенциально могут играть роль в модуляции сверхактивной иммунной реакции и предотвращении разрушительного повреждения легких [39].

Известно, что ДПП-4 является входным рецептором MERS-CoV и может также участвовать в патогенезе SARS-CoV-2, несмотря на то, что не является его основным входным рецептором. У SARS-CoV-2 обнаружены мутации в рецептор-связывающем домене шиповидного белка, который отвечает за облегчение проникновения вируса. После проведения филогенетического сетевого анализа обнаружены три центральных варианта SARS-CoV-2, различающихся аминокислотными заменами. Эти данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 может постоянно мутировать, адаптируясь к изменениям в окружающей среде и типу клеток для проникновения. Существует вероятность того, что SARS-CoV-2 может также мутировать в другой новый коронавирус, который проникает в клетку посредством соединения с ДПП-4 [41]. Использование иДПП-4 в ходе COVID-19 показало диаметрально противоположное влияние на исходы заболевания в различных исследованиях.

В декабре 2021 г. опубликованы результаты израильского открытого проспективного РКИ, изучавшего влияние применения линаглиптина на время наступления клинического улучшения в течение 28 дней после рандомизации (определяемое как снижение на 2 балла по порядковой шкале от 0 (выписка без заболевания) до 8 (смерть) по сравнению со стандартной терапией). В исследование включены всего 64 пациента (по 32 в каждой группе). Так, медианное время до клинического улучшения составило 7 дней (интерквартильный размах (ИКР) 3,5–15) в группе линаглиптина по сравнению с 8 днями (ИКР 3,5–28) в группе стандартного лечения (ОР=1,22; 95% ДИ=0,70–2,15; $p=0,49$). Внутривоспитальная смертность составила 5 (15,6%) и 8 (25,0%) человек в группе, получавшей линаглиптин, и в группе стандартного лечения соответственно (ОШ=0,56; 95% ДИ=0,16–1,93). Исследование было досрочно прекращено из-за контроля над вспышкой COVID-19 в Израиле. Таким образом, тера-

пия линаглиптином не оказывала существенного влияния на течение и исходы COVID-19 [42].

Далее в 2022 г. проведено параллельное двойное слепое РКИ с участием госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и гипергликемией, рандомизированных для приема 5 мг линаглиптина в комбинации с инсулином (группа LI) или только инсулина (группа I). Основными исходами являлись необходимость ИВЛ и динамика уровня глюкозы во время госпитализации. В общей сложности 73 пациента с COVID-19 и гипергликемией рандомизированы в группу LI ($n=35$) или группу I ($n=38$). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 12 ± 1 против 10 ± 1 дней для групп I и LI соответственно ($p=0,343$). В группе LI наблюдались более низкие значения уровней глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии по сравнению с группой I ($6,78$ ммоль/л $\pm 0,4$ против $8,28$ ммоль/л $\pm 0,56$, $p=0,033$ и $7,61$ ммоль/л $\pm 0,4$ против $9,61$ ммоль/л $\pm 0,67$, $p=0,017$ соответственно). Трех пациентам в группе LI и 12 в I группе потребовалась ИВЛ (ОР=0,258; 95% ДИ=0,092–0,719, $p=0,009$); через 30 дней наблюдения умерли 2 пациента в группе LI и 6 в I группе ($p=0,139$). Таким образом, комбинация линаглиптина и инсулина у госпитализированных пациентов с COVID-19 и гипергликемией снизила относительный риск потребности в ИВЛ на 74% и улучшила гликемический профиль при более низкой потребности в инсулине [43].

В табл. 4 представлены результаты метаанализов, опубликованных в 2022–2023 гг., оценивающих влияние использования иДПП-4 при COVID-19.

В соответствии с вышеизложенным, три исследования показали положительное влияние применения иДПП-4 на исход и течение COVID-19, два — нейтральный, два — отрицательный в виде повышения риска госпитализации и смертности.

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

АрГПП-1 — это класс сахароснижающих препаратов, реализующих свой эффект за счет достижения в кровотоке высокой концентрации ГПП-1 (пептид, секретируемый L-клетками тонкого кишечника в ответ на прием пищи). Супрафизиологическая концентрация ГПП-1 способствует поддержанию уровня гликемии за счет глюкозозависимого усиления выделения инсулина и подавления выработки глюкагона, а также снижению массы тела за счет ослабления моторики желудочно-кишечного тракта и подавления активности ядер гипоталамуса, регулирующих аппетит [45].

В масштабных РКИ доказано благоприятное влияние арГПП-1 на сердечно-сосудистый исход, в связи с чем данная группа широко используется у пациентов с СД2 и ожирением [26]. Также имеются сведения о множестве плейотропных эффектов класса.

Среди плейотропных эффектов, оказываемых арГПП-1, значимым является противовоспалительный эффект, который в значительной степени опосредован ингибированием высвобождения транскрипционного ядерного фактора- κ B-зависимых цитокинов, играющих важную роль в формировании цитокинового шторма [46, 47]. Сообщается, что арГПП-1 снижают

Таблица 4. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на течение и исход COVID-19 по данным метаанализов

Авторы	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты
Zein AFMZ* [44]	Смертность	11 исследований (5950 пациентов)	Использование иДПП-4 связано со снижением смертности (ОШ=0,75; 95% ДИ=0,56–0,99; p=0,043) по сравнению с лицами, не получавшими их
Chen Y* [25]	Смертность	35 исследований (3 020 140 пациентов) из них 21 исследование	Применение иДПП-4 ассоциировалось со снижением смертности от COVID-19 (объединенное ОШ=0,88; 95% ДИ=0,78–1,00; p=0,04)
Schlesinger S [†] [36]	Смертность	22 исследования [‡]	Прием иДПП-4 ассоциировался со снижением риска смерти (суммарное ОР=0,91; 95% ДИ=0,80–1,03)
Han T* [24]	Смертность, неблагоприятные комбинированные исходы	13 исследований [‡]	Лечение иДПП-4 не снижает риск смертности (объединенное ОШ=0,95; 95% ДИ=0,72–1,26; p=0,739) и неблагоприятных комбинированных исходов (скорректированное ОШ=1,27; 95% ДИ= 0,91–1,77; p=0,162)
Zhan K* [22]	Первичная точка — смерть, связанная с COVID-19. Вторичные исходы — госпитализация в ОРИТ и перевод на ИВЛ	24 исследования [‡]	Статистически значимой связи между применением иДПП-4 и смертностью выявлено не было (ОШ=0,92; 95% ДИ= 0,80–1,06), иДПП-4 и госпитализацией в ОРИТ (ОШ=1,07; 95% ДИ=0,88–1,31) или переводом на ИВЛ (ОШ=0,82; 95% ДИ=0,42–1,60)
Nguyen NN* [21]	Внутрибольничная смертность или смертность в течение 90 дней после подтверждения COVID-19	28 исследований (505 085 пациентов)	Применение иДПП-4 связано с повышенным риском госпитальной смерти (ОШ=1,23; 95% ДИ=1,07–1,42)
Nassar M [†] [19]	Смертность, госпитализация и перевод в ОРИТ и/или на ИВЛ	18 исследований (89 917 пациента)	Использование иДПП-4 связано со значимым высоким риском госпитализации (ОР=1,44; 95% ДИ=1,23–1,68; p<0,001) и перевода в ОРИТ и/или на ИВЛ при сравнении с лицами, не получавшими их (ОР=1,24; 95% ДИ=1,04–1,48; p<0,02). Не выявлено статической разницы в смертности

Примечание: * — амбулаторное применение, ** — амбулаторное + стационарное применение, † — данные отсутствуют, ‡ — количество пациентов не указывалось. иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

концентрацию циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α , у пациентов с СД2 и ожирением по сравнению с лицами, получающими стандартную сахароснижающую терапию [48, 49]. В статье Banerjee Y. и соавт. подробно описаны потенциальные молекулярные механизмы реализации противовоспалительного эффекта [46].

Помимо явного противовоспалительного эффекта, новые данные указывают на то, что арГПП-1 могут оказывать антиоксидантное действие. В ряде исследований показано, что лираглутид уменьшал гипертрофию миокарда, вызванную гипертензией, и снижал выраженность сосудистого фиброза у мышей, получавших ангиотензин II [50]. Также выявлена способность лираглутида снижать АФК и увеличивать содержание оксида азота в тромбоцитах, что приводит к ингибированию их агре-

гация. В экспериментах нативный ГПП-1 человека за счет ингибирования НАДФН-оксидазы снижал уровень окислительного стресса, вызванного глюкозой, в клетках эндотелия пупочной вены человека [51, 52]. Дополнительно в работах зарубежных авторов имеются данные, что экседин-4 снижает образование АФК за счет ингибирования НАДФН-оксидазы и стимулирует антиоксидантные ферменты — глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу [53].

На сегодня не проведены РКИ с применением арГПП-1 в ходе COVID-19, в связи с чем представляем результаты проведенных метаанализов (табл. 5).

Таким образом, в шести метаанализах из семи выявлено положительное влияние применения арГПП-1 на течение и исходы COVID-19 и только в одном — нейтральный эффект.

Таблица 5. Влияние агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на течение и исход COVID-19 по данным метаанализов

Авторы	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты
Nguyen NN* [21]	Внутрибольничная смертность или смертность в течение 90 дней после подтверждения COVID-19	12 исследований (114 708 пациентов)	Применение арГПП-1 ассоциировалось со снижением смертности (ОШ=0,51; 95% ДИ=0,37–0,69)
Nassar M† [19]	Смертность, госпитализация и перевод в ОРИТ и/или на ИВЛ	7 исследований (47 924 пациента)	Использование арГПП-1 статистически значимо снижало риск смертности (ОР=0,56; 95% ДИ=0,42–0,73; $p < 0,001$), госпитализации (ОР=0,73; 95% ДИ=0,54–0,98; $p=0,04$), перевода в ОРИТ и/или на ИВЛ (ОР=0,79; 95% ДИ=0,69–0,89, $p < 0,001$)
Chen Y* [25]	Смертность	35 исследований (3 020 140 пациентов) из них 7 исследований	Прием арГПП-1 снижал смертность (объединенное ОШ=0,91; 95% ДИ=0,84–0,98; $p=0,02$)
Zhan K* [22]	Смертность	11 исследований‡	Лечение арГПП-1 ассоциировалось со снижением смертности (ОШ=0,80; 95% ДИ=0,73–0,88)
Zhu Z* [35]	Комбинированный неблагоприятный исход	31 исследование (145 346 пациентов)	Прием ИНГЛТ-2 связан с наименьшей вероятностью неблагоприятных исходов (6%), за ними следовали арГПП-1 (25%) и метформин (28%)
Schlesinger S† [36]	Смертность	9 исследований‡	Применение арГПП-1 снижает риск смерти (суммарное ОР=0,83; 95% ДИ=0,71–0,97)
Han T* [24]	Смертность, неблагоприятные исходы	4 исследования‡	Использование арГПП-1 не влияло на риск летального исхода и неблагоприятные исходы COVID-19, скорректированное ОШ смертности = 0,92 (95% ДИ=0,80–1,04; $p=0,190$), скорректированное ОШ неблагоприятных исходов=0,86 (95% ДИ=0,51–1,44, $p=0,558$)

Примечание: * — амбулаторное применение, † — данные отсутствуют, ‡ — количество пациентов не указывалось. арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2 является одной из коморбидных патологий, утяжеляющих течение COVID-19, наряду с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ХСН, ХБП и ожирение. Наличие СД2 приводит к более тяжелому течению COVID-19, повышению риска госпитализации в ОРИТ, перевода на ИВЛ, а также способствует увеличению количества летальных исходов по сравнению с пациентами без СД [54].

С началом пандемии в медицинском сообществе активно обсуждались различные варианты гипогликемизирующей терапии для компенсации углеводного обмена у пациентов с COVID-19. При этом активно изучались и возможные благоприятные плеiotропные эффекты, которые бы оказали влияние на течение и исход

COVID-19. В начале 2022 г. на территории Российской Федерации разработано консенсусное решение по выбору гипогликемизирующей терапии при различных степенях тяжести COVID-19, согласно которому применение всех сахароснижающих препаратов (кроме тиазолидиндионов) возможно при среднетяжелом течении заболевания, а при тяжелых формах рекомендована монотерапия инсулином [55].

В статье продемонстрированы последние данные о влиянии метформина и инновационных сахароснижающих препаратов на течение и исход COVID-19. К 2023 г. доказано, что амбулаторное применение метформина значительно снижает риск госпитализации, перевода в ОРИТ и летального исхода от COVID-19, а его стационарное использование, согласно мнению исследователей, может носить либо нейтральный, либо положительный эффект.

Учитывая известное кардио- и нефропротективное действие, догоспитальное использование иНГЛТ-2 и арГПП-1, согласно большинству исследований, оказывает благоприятное влияние на течение и исход COVID-19. Стационарное же применение иНГЛТ-2, вероятно, оказывает нейтральный эффект и является достаточно безопасным, а данных о госпитальном использовании арГПП-1 в ходе COVID-19 нет. Нами проведено исследование, продемонстрировавшее положительное влияние инициации терапии арГПП-1 на исход госпитализированных пациентов с СД2 и COVID-19, результаты которого представлены в международных и российских публикациях [56, 57].

Наибольшие разногласия в научном сообществе вызывает вопрос об эффективности и безопасности применения иДПП-4. Так, влияние на течение и исход COVID-19, по мнению разных авторов, разнится от положительно — в виде снижения смертности — вплоть до отрицательного — в виде увеличения летальности. Несмотря на схожий инкретиновый эффект между иДПП-4 и арГПП-1, благоприятное влияние на течение COVID-19 последних, вероятно, обусловлено достижением супрафизиологической концентрации ГПП-1 в кровотоке.

Однако при выборе сахароснижающих препаратов у пациентов с COVID-19 стоит помнить и о возможных побочных эффектах и противопоказаниях: у метформи-

на — возникновение лактатацидоза, желудочно-кишечный дискомфорт, у арГПП-1 — желудочно-кишечные расстройства, снижение аппетита, у иНГЛТ-2 — развитие кетоацидоза, дегидратации, острого повреждения почек, урогенитальных инфекций.

Таким образом, выбор гипогликемической терапии у пациентов с СД2 и COVID-19 должен производиться индивидуально, с учетом клинических проявлений инфекционного заболевания, сопутствующей патологии, ожидаемого влияния терапии на течение и исход COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Маркова Т.Н. — концепция и дизайн статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Стас М.С. — сбор и обработка материалов, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization [Internet]. Available at: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- World Health Organization [Internet]. Available at: [https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
- World Health Organization [Internet]. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/09082023eg.5_ire_final.pdf?sfvrsn=2aa2daee_1
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [интернет]. Доступно по: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=25928&phrase_id=5063415
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В., и др. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2022. — Т.1. — №38. — С. 8-16. [Markova TN, Ponomareva AA, Samsonova IV, et al. Risk factors for fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and a new coronavirus infection. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2022;11(1):8-16. (in Russ)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16>
- Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020;127:104354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104354>
- MCCarthy MW. Metformin as a potential treatment for COVID-19. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(10):1199-1203. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2215385>
- Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583(7816):459-468. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>
- Sun X, Liu Y, Huang Z, et al. SARS-CoV-2 non-structural protein 6 triggers NLRP3-dependent pyroptosis by targeting ATP6AP1. *Cell Death Differ*. 2022;29(6):1240-1254. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00916-7>
- Schaller MA, Sharma Y, Dupeze Z, et al. Ex vivo SARS-CoV-2 infection of human lung reveals heterogeneous host defense and therapeutic responses. *JCI Insight*. 2021;6(18):e148003. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.148003>
- Xian H, Liu Y, Rundberg Nilsson A, et al. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation. *Immunity*. 2021;54(7):1463-1477.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.004>
- Cory TJ, Emmons RS, Yarbrow JR, et al. Metformin Suppresses Monocyte Immunometabolic Activation by SARS-CoV-2 Spike Protein Subunit 1. *Front Immunol*. 2021;12:733921. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.733921>
- Chen S, Han Y, Yang L, et al. SARS-CoV-2 Infection Causes Dopaminergic Neuron Senescence. Preprint. *Res Sq*. 2021;rs.3.rs-513461. Published 2021 May 21. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-513461/v1>
- Parthasarathy H, Tandel D, Siddiqui AH, Harshan KH. Metformin suppresses SARS-CoV-2 in cell culture [published online ahead of print, 2022 Nov 20]. *Virus Res*. 2022;323:199010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.199010>
- Ventura-López C, Cervantes-Luevano K, Aguirre-Sánchez JS, et al. Treatment with metformin glycinate reduces SARS-CoV-2 viral load: An in vitro model and randomized, double-blind, Phase I clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2022;152:113223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113223>
- Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;387(7):599-610. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201662>
- Reis G, Dos Santos Moreira Silva EA, Medeiros Silva DC, et al. Effect of early treatment with metformin on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: The TOGETHER randomized platform clinical trial. *Lancet Reg Health Am*. 2022;6:100142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100142>

19. Nassar M, Abosheishaa H, Singh AK, et al. Noninsulin-based antihyperglycemic medications in patients with diabetes and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2023;15(2):86-96. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13359>
20. Ganesh A, Randall MD. Does metformin affect outcomes in COVID-19 patients with new or pre-existing diabetes mellitus? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6):2642-2656. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.15258>
21. Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS, et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism*. 2022;131:155196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155196>
22. Zhan K, Weng L, Qi L, et al. Effect of Antidiabetic Therapy on Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother*. 2023;57(7):776-786. doi: <https://doi.org/10.1177/10600280221133577>
23. Ma Z, Krishnamurthy M. Is metformin use associated with low mortality in patients with type 2 diabetes mellitus hospitalized for COVID-19? A multivariable and propensity score-adjusted meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(2):e0282210. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282210>
24. Han T, Ma S, Sun C, et al. Association Between Anti-diabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Med Res*. 2022;53(2):186-195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.08.002>
25. Chen Y, Lv X, Lin S, Arshad M, Dai M. The Association Between Antidiabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Diabetes: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:895458. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895458>
26. Nuha A, ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, et al; on behalf of the American Diabetes Association, Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S1–S4. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>
27. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
28. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа // *Сахарный диабет*. 2021. — Т. 24. — №3. — С. 291-299. [Mkrtyumyan AM, Markova TN, Mishchenko NK. Cardioprotective mechanisms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):291-299. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12541>
29. Patoulias D, Papadopoulos C, Boulmpou A, Dumas M. Meta-analysis of the hallmark cardiovascular and renal outcome trials addressing the risk for respiratory tract infections with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Implications for the COVID-19 pandemic. *Diabetes Obes. Metab*. 2021;23:1696–1700. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14359>
30. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2021;17:11–30. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
31. Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A “promised land” in the COVID-19 era? *J. Diabetes Complicat*. 2020;34:107723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107723>
32. Kosiborod M, Berwanger O, Koch GG, et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: Design and rationale for the DARE-19 study. *Diabetes Obes. Metab*. 2021;23:886–896. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14296>
33. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalized with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):586-594. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00180-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00180-7)
34. Permana H, Audi Yanto T, Ivan Hariyanto T. Pre-admission use of sodium glucose transporter-2 inhibitor (SGLT-2i) may significantly improve Covid-19 outcomes in patients with diabetes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;195:110205. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110205>
35. Zhu Z, Zeng Q, Liu Q, Wen J, Chen G. Association of Glucose-Lowering Drugs With Outcomes in Patients With Diabetes Before Hospitalization for COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2244652. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.44652>
36. Schlesinger S, Lang A, Christodoulou N, et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: an update of a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2023;66(8):1395-1412. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05928-1>
37. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-1705. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)
38. Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4s (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(1):1-21. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12781>
39. Shao S, Xu Q, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107503>
40. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451-1454. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
41. Chen CF, Chien CH, Yang YP, et al. Role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with diabetes infected with coronavirus-19. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(8):710-711. doi: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000338>
42. Abuhasira R, Ayalon-Dangur I, Zaslavsky N, et al. A Randomized Clinical Trial of Linagliptin vs. Standard of Care in Patients Hospitalized With Diabetes and COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:794382. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.794382>
43. Guardado-Mendoza R, Garcia-Magaña MA, Martínez-Navarro LJ, et al. Effect of linagliptin plus insulin in comparison to insulin alone on metabolic control and prognosis in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*. 2022;12(1):536. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04511-1>
44. Zein AFMZ, Raffaello WM. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-IV) inhibitor was associated with mortality reduction in COVID-19 — A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2022;16(1):162-167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.12.008>
45. Abudalo RA, Alqudah AM, Roarty C, Athamneh RY, Grieve DJ. Oxidative stress and inflammation in COVID-19: potential application OF GLP-1 receptor agonists. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(13):6459-6471. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202307_33007
46. Banerjee Y, Pantea Stoian A, Silva-Nunes J, et al. The role of GLP-1 receptor agonists during COVID-19 pandemic: a hypothetical molecular mechanism. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(11):1309-1315. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1970744>
47. Lee JH. Potential therapeutic effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on COVID-19-induced pulmonary arterial hypertension. *Med Hypotheses*. 2022;158:110739. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110739>
48. Ishigaki Y, Strizek A, Aranishi T, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Utilization in Type 2 Diabetes in Japan: A Retrospective Database Analysis (JDDM 57). *Diabetes Ther*. 2021;12(1):345-361. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00977-w>
49. Bray JJH, Foster-Davies H, Salem A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Aug;23(8):1806-1822. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14399>
50. Helmstädter J, Frenis K, Filippou K, et al. Endothelial GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Mediates Cardiovascular Protection by Liraglutide In Mice With Experimental Arterial Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):145-158. doi: <https://doi.org/10.1161/atv.0000615456.97862.30>
51. Wang R, Lu L, Guo Y, et al. Effect of Glucagon-like Peptide-1 on High-Glucose-induced Oxidative Stress and Cell Apoptosis in Human Endothelial Cells and Its Underlying Mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(2):135-140. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000255>
52. Barale C, Buracco S, Cavalot F, et al. Glucagon-like peptide 1-related peptides increase nitric oxide effects to reduce platelet activation. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1115-1128. doi: <https://doi.org/10.1160/TH16-07-0586>

53. Bułdak Ł, Łabuzek K, Bułdak RJ, et al. Exenatide (a GLP-1 agonist) improves the antioxidative potential of in vitro cultured human monocytes/macrophages. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2015;388(9):905-919. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1124-3>
54. Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1875-1883. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
55. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет.* 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. [[Dedov I, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus.* 2022;25(1):27-49. (In Russ).]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>
56. Markova T, Stas M, Anchutina A. 768-P: Effect of Dulaglutide Therapy Initiation on the Course of Coronavirus Infection and the Dynamics of Inflammatory Markers in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2023;72 (Supplement_1): 768-P. doi: <https://doi.org/10.2337/db23-768-P>
57. Маркова Т.Н., Стас М.С., Анчутина А.А., Чибисова В.В. Оценка влияния инициации терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 на исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией // *Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века: сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием.* — Москва, 05–08 сентября 2022 года / ОО «Российская ассоциация эндокринологов»; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. — Москва: Б. и., 2022. — С. 132. [Markova TN, Stas MS, Anchutina AA, Chibisova VV. Assessment of the effect of initiation of therapy with glucagon-like peptide 1 receptor agonists on outcomes in patients with type 2 diabetes hospitalized with coronavirus infection// *Diabetes mellitus and obesity – non-infectious interdisciplinary pandemics of the XXI century: collection of theses IX (XXVIII) of the National Diabetological Congress with international participation, Moscow, 05-08 September 2022 / NGO "Russian Association of Endocrinologists"; FSBI "NMIC of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia.* — Moscow: B. I., 2022. — p. 132] — doi: <https://doi.org/10.14341/Conf05-08.09.22-132>. – EDN YXATUP

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Стас Мухамед Самих**, аспирант [Mukhamed S. Stas, MD, PhD student]; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20, p. 1, Delegatskaya street, 127473 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9498-6039>; eLibrary SPIN: 4601-6785; e-mail: hamudestas@gmail.com

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Стас М.С. Влияние инновационных сахароснижающих препаратов на течение и исход COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 174-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13106>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Stas MS. The impact of innovative glucose-lowering drugs on the course and outcome of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(2):174-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13106>