

Гіпоглікемія у хворих на COVID-19: випадкова клінічна знахідка чи закономірний результат лікування?

Маньковський Б. М., Галушко О. А., Процюк О. В., Погоріла О. І.

Резюме

Гіпоглікемія є частим ускладненням перебігу цукрового діабету (ЦД), яка також ускладнює перебіг COVID-19. Мета роботи. Проаналізувати наявну наукову інформацію щодо причин і факторів ризику виникнення гіпоглікемії під час лікування хворих на COVID-19.

Матеріали і методи. Був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей в базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовими термінами: «hypoglycaemia in COVID-19 patients», «лікування COVID-19 і гіпоглікемія», «вакцинація від COVID-19 і гіпоглікемія» від початку пандемії у грудні 2019 року до 1 липня 2022 року.

Результати. Проведений аналіз літературних джерел показав, що при застосуванні препаратів багатьох фармакотерапевтичних груп, що застосовуються для лікування і вакцинації хворих на COVID-19 може виникати гіпоглікемія. Крім того, хворі на ЦД часто мають хронічні ускладнення, які сприяють виникненню гіпоглікемії у разі захворювання на COVID-19. Локдаун під час пандемії COVID-19 ще більше ускладнив проблему гіпоглікемії через обмеження доступу до їжі, амбулаторій, медичних послуг та ліків.

Висновки. Гіпоглікемія може бути випадковою клінічною знахідкою. Але може бути і закономірним наслідком лікування у разі, якщо воно проводиться без врахування можливих гіпоглікемічних ефектів препаратів і без ретельного моніторингу стану пацієнта. У разі визначення програми лікування та щеплення від COVID-19 у хворих на ЦД слід враховувати відомі та можливі гіпоглікемізуючі ефекти лікарських препаратів і вакцин, ретельно контролювати рівень глікемії, уникати різких змін виду і дози препаратів, поліпрагмазії і застосування небезпечних по комбінації лікарських засобів.

Ключові слова: COVID-19, гіпоглікемія, лікування, вакцинація, профілактика.

На початку 20-х років XXI століття людство стало свідком безпрецедентної пандемії коронавірусної хвороби COVID-19, спричиненої SARS COV-2. COVID-19 впевнено і агресивно крокує по планеті, зокрема в Україні на 27 липня 2022 року налічу-

валося 5 021 612 підтверджених випадків COVID-19 із 108 699 летальними випадками (летальність — 2,16 %) [1]. Серед основних факторів ризику розвитку і тяжкого перебігу COVID-19 називають похилий вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет

Маньковський Б. М.

Кафедра діабетології,

Національний університет охорони здоров'я України
ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Галушко О. А.

Національний університет охорони здоров'я України
ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0001-7027-8110>

Процюк О. В.

Національний університет охорони

здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-5038-3375>

Погоріла О. І.

Національний університет охорони

здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0001-6824-232X>

(ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання. Зокрема, ризик летального результату від COVID-19 може бути на 50 % вищим у хворих із супутнім ЦД, ніж у пацієнтів без діабету. У цих пацієнтів спостерігаються значні коливання рівня глюкози в крові, ймовірно, через нерегулярне харчування, зниження фізичних навантажень і використання глюкокортикоїдів [2]. Значні коливання рівня глюкози крові часто приводять до гіпоглікемії.

Згідно з дефініцією Американської діабетичної асоціації (ADA), гіпоглікемія може бути визначена як «будь-яка аномально низька концентрація глюкози в плазмі, яка може принести суб'єкту потенційну шкоду». Зазвичай, межею такої глікемії є рівень 70 мг% (3,89 ммоль/л) [3]. Згідно Рекомендацій ADA виділяють три рівня гіпоглікемії. Гіпоглікемія 1-го рівня визначається як рівень глюкози в крові <70 мг/дл (3,9 ммоль/л), але ≥ 54 мг/дл (3,0 ммоль/л). Концентрація глюкози в крові 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) була визнана пороговою для нейроендокринної реакції на зниження рівня глюкози у людей без діабету, а вимірний рівень глюкози <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) вважається клінічно важливим (незалежно від тяжкості гострих гіпоглікемічних симптомів). Гіпоглікемія 2-го рівня (визначена як концентрація глюкози в крові <54 мг/дл [3,0 ммоль/л]) є порогом, при якому починають виникати нейроглікопенічні симптоми, і вимагає негайних заходів для усунення гіпоглікемічної події. Нарешті, гіпоглікемія 3-го рівня визначається як важка подія, що характеризується зміною психічного та / або фізичного функціонування, що потребує допомоги іншої людини для відновлення [4].

Гіпоглікемія є фактором, що обмежує можливості лікування при цукровому діабеті, до чого необхідно уважно й критично ставитися, щоб уникнути ускладнень. Локдаун через пандемію COVID-19 ще більше ускладнив проблему гіпоглікемії через обмеження доступу до їжі, амбулаторій, медичних послуг та ліків [5].

Відомо також, що гіпоглікемічні реакції часто виникають на фоні лікування COVID-19, зокрема деякими противірусними засобами, глюкокортикостероїдами, антибіотиками тощо. Виникає питання: чи випадки гіпоглікемії у

хворих на COVID-19 є поодинокими випадковими клінічними феноменами чи це закономірний результат лікування. Пошук відповіді на це питання й стало причиною проведення даного дослідження.

Мета

Встановити причини виникнення гіпоглікемії під час лікування у хворих на COVID-19 і запропонувати рекомендації для її профілактики.

Матеріали і методи

Для вирішення поставленого завдання був проведений пошук і аналіз повнотекстових статей в базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук проводився за ключовими термінами: «COVID-19 і гіпоглікемія», «hypoglycaemia in COVID-19 patients» та «Ліки проти COVID-19 і гіпоглікемія» від початку пандемії у грудні 2019 року до 1 липня 2022 року. Статистичні результати досліджень представлені абсолютними (n) та відносними (%) величинами, оцінка ризику виникнення події здійснена за показниками співвідношення шансів (OR — Odds ratio) та їх довірчими інтервалами (CI — confidence interval), статистично значущими вважалися результати при $p < 0,05$.

Результати

Загалом внаслідок пошуку було знайдено 186 публікацій. Проведений аналіз літературних джерел дозволив продемонструвати вплив окремих препаратів і методів терапії та профілактики, що застосовують у хворих на COVID-19. Можливість розвитку гіпоглікемії на фоні проведення фармакотерапії та використання біологічних препаратів при COVID-19 узагальнена у таблиці 1.

Противірусні препарати блокують дозрівання вірусу та проникнення вірусу в клітину. Серед нових противірусних препаратів слід назвати молнупіравір — інноваційний пероральний противірусний препарат із широкою активністю проти коронавірусів, включно із SARS-CoV-2. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження A.J. Bernal, опубліковане в лютому 2022 р., підтвердило перевагу молнупіравіру над плацебо в амбу-

Таблиця 1. Виникнення гіпоглікемії при застосуванні засобів лікування і профілактики COVID-19

Клас препаратів	Назва препарату	Особливості змін глікемії	Джерела
Противірусні засоби	Камостату месилат Лопінавір/ритонавір, Ремдесивір, Дарунавір/кобіцистат	Нечаста помірна гіпоглікемія	[6, 7]
Блокатори рецепторів ІЛ-6	Тоцилізумаб Сарилумаб	Можлива гіпоглікемія	[8, 9]
Інгібітори янус-кінази	Тофацитиніб Руксолітиніб Барицитиніб	Знижують рівень глікемії у пацієнтів із цукровим діабетом або без нього	[8, 10]
Протинфекційні засоби	Гідроксихлорохін Хлорохін	Гіпоглікемія виникає часто, з цукровим діабетом і без діабету	[11–16]
Глюокортикостероїди	Дексаметазон	Характерна як гіперглікемія, так і гіпоглікемія. Після відміни ГКС часто спостерігається гіпоглікемія	[7, 17, 18]
Макролідні антибіотики	Азитроміцин Кларитроміцин	Гіпоглікемія рідко, але в поєднанні з гідроксихлорохіном — до 42,8 %	[19–22]
Фторхінолони	Ципрофлоксацин Моксифлоксацин Левовфлоксацин	Часто. Гіпоглікемія — найбільш поширений побічний ефект лікування фторхінолонами	[19, 23, 24]
СІЗЗС	Флувоксамін	Може викликати як гіперглікемію, так і гіпоглікемію	[8]
Анальгетики-антипіретики	Парацетамол (ацетамінофен)	Гіпоглікемія виникає у разі передозування	[25, 26]
Протидіабетичні препарати	Метформін Сульфонілсечовина Інсулін Інгібітори DPP-4	Усі препарати цієї групи можуть викликати гіпоглікемію, особливо в поєднанні з іншими засобами для лікування COVID-19	[5, 27, 28]
Інгібітори АПФ	Лізиноприл Каптоприл	Гіпоглікемія може виникати як у хворих на ЦД, так і без ЦД	[28–30]
Щеплення	Covishield мРНК-вакцини: Pfizer-BioNTech Moderna	Для всіх вакцин можлива гіперглікемія після введення першої дози. Для м-РНК-вакцин можлива також гіпоглікемія	[7, 31–34]

Примітки: СІЗЗС — селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну.

латорних дорослих пацієнтів із COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості за умови, якщо лікування починали в межах 5 днів від появи симптомів. Побічні ефекти були зареєстровані у 216 із 710 учасників (30,4 %), але про частоту гіпоглікемії не повідомляється [6]. Дослідження інгібітору вірусної протеази камостату мезилату продемонстрували зниження рівнів глікемії, що може бути потенційним альтернативним варіантом противірусного лікування для пацієнтів із ЦД [7]. Введення інших противірусних препаратів (Лопінавір/ритонавір, Ремдесивір, Дарунавір/кобіцистат) при COVID-19 супроводжується нечастою помірною гіперглікемією [7].

Блокатори рецепторів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). ІЛ-6 є плейотропним цитокином, який активує та регулює імунну відповідь на інфекції. Підвищені концентрації ІЛ-6

пов'язані з важкими наслідками COVID-19, включаючи дихальну недостатність і смерть, хоча роль ІЛ-6 у патогенезі захворювання неясна. Серед блокаторів рецепторів ІЛ-6 для лікування COVID-19 ВООЗ рекомендує тоцилізумаб або сарилумаб [8]. Тоцилізумаб використовується для лікування пневмонії Covid-19 середнього та важкого ступеня шляхом націлювання на рецептори ІЛ-6 і зменшення вивільнення цитокінів. Інтригуючим є те, що є докази того, що оптимальне лікування інфекції Covid-19 за допомогою тоцилізумабу не досягається під час гіперглікемії як у пацієнтів з діабетом, так і у пацієнтів без діабету [9].

Рекомендації щодо **інгібіторів янус-кінази** (janus kinase, JAK), зокрема барицитинібу, руксолітинібу та тофацитинібу, для пацієнтів із важкою або критичною формою COVID-19 були опубліковані 14 січня 2022

року як восьма версія настанови ВООЗ щодо життя та в *British Medical Journal* як швидкі рекомендації [8]. Препарати тофацитиніб, руксолитиніб та барицитиніб використовуються при лікуванні хворих із тяжким або критичним перебігом COVID-19. Отримані докази продемонстрували, що кожна з цих терапій знижує рівень глікемії у пацієнтів із цукровим діабетом або без нього [10].

Хлорохін — препарат, отриманий з кори хінного дерева, тривалий час використовувався для лікування різних захворювань, включаючи малярію, і випадково було доведено, що він знижує гіперглікемію [11]. Сьогодні відомо, що хлорохін має імуномодулюючу та гіпоглікемічну дію [12]. Хлорохін також викликає зміни в метаболізмі інсуліну через передачу сигналів клітинних рецепторів і пострецепторний кліренс [13]. У хворих на діабет тварин було показано, що хлорохін підвищує рівень інсуліну в сироватці крові навіть без лікування екзогенним інсуліном [11].

Гідроксихлорохін (НСQ) — це протималярійний препарат, який привернув увагу світових новин і ЗМІ у лікуванні пацієнтів з COVID-19. Цей препарат використовувався на основі його протимікробних і протівірусних властивостей, незважаючи на відсутність певних доказів клінічної ефективності [14].

Гіпоглікемія і подовження інтервалу QT вважаються відомими і частими побічними ефектами при застосуванні НСQ [7, 15]. Зокрема, НСQ асоціювався з підвищеним ризиком гіпоглікемії (OR 10,9, CI 95 % 1,72–69,49, $p=0,011$) і діареї (OR 2,8, CI 95 % 1,4–5,5, $p=0,003$) [14]. 33,56 % пацієнтів, які профілактично отримували 400 мг гідроксихлорохін разом із звичайними антигіперглікемічними засобами без корекції їх дози, повідомили про гіпоглікемію [5]. Гіпоглікемія може спостерігатися як побічний ефект НСQ, який використовується при інфекції COVID-19, навіть у пацієнтів без хронічних захворювань і цукрового діабету [16].

Глюкокортикостероїди (ГКС). Відомо, що ГКС пригнічують активність запальних цитокінів, що призводить до зменшення набряку, відкладення фібрину, капілярного витоку та міграції запальних клітин, тим самим пригнічуючи запалення та блокуючи цитокіновий шторм [7]. Нещодавні клінічні

випробування підтвердили, що дексаметазон є ефективним засобом лікування пацієнтів із COVID-19, яким потрібна штучна вентиляція легень. Однак, відомо також і те, що препарати ГКС впливають на вуглеводний обмін і порушують глікемічний контроль. Так, у дослідженні D.J. Douin та співавт. (2022) показали, що прийом ≥ 320 мг еквівалента метилпреднізолону асоціювався з 4 додатковими днями, проведеними з глюкозою або < 80 мг/дл або > 180 мг/дл (OR 4,00, CI 95 %, 2,15–5,85, $p<0,001$). Таким чином, застосування ГКС у хворих на COVID-19 пов'язане з вищою частотою як гіперглікемії, так і гіпоглікемії [17]. Крім того слід врахувати, що після відміни ГКС часто спостерігається гіпоглікемія. Так, L.G. Strongin та співавт. (2022) повідомили, що у 60 % з пацієнтів після припинення введення ГКС спостерігалися епізоди гіпоглікемії, часто нічні, клінічно значущі, які не виявлялися рутинними методами [18].

Макроліди. При використанні макролідів (азитроміцин або кларитроміцин) гіпоглікемія спостерігалася у 3,72 % пацієнтів [19]. **Азитроміцин** пригнічує синтез поліпептидів та білків, спрямованих на інформаційну РНК і виявляє імуномодулюючу та протівірусну дію. Кілька клінічних випробувань показали суперечливі результати щодо його ефективності. Зокрема, G. Mangkuliguna та співавт. (2021) показали, що азитроміцин не призвів до значного клінічного покращення у пацієнтів з COVID-19, хоча він добре переносився та був безпечним для використання. Зокрема, лікування азитроміцином істотно не підвищувало ризик розвитку гіпоглікемії (OR 0,73, CI 95 %, 0,38–1,40) [20].

Гіпоглікемія була найпоширенішим побічним ефектом на лікування **комбінацією гідрохлорохіну та азитроміцину** і спостерігалася у 69 з 161 пацієнта (42,86 %) [21]. У когорті з 21 пацієнта із COVID-19, які перебували на гемодіалізі та отримували лікування з використанням НСQ і азитроміцину, у 5 (23,8 %) пацієнтів спостерігалася гіпоглікемія [22].

Фторхінолони (ФХ) — синтетичні протимікробні засоби широкого спектру дії з потужною протівірусною активністю. Фторхінолони, ципрофлоксацин і моксифлоксацин можуть пригнічувати реплікацію SARS-CoV-2, демонструючи сильнішу здатність зв'язуватися з його основною протеазою, ніж

хлорохін. Крім того, фторхінолони продемонстрували численні імуномодуючі ефекти, що призводять до ослаблення запальної відповіді через інгібування прозапальних цитокінів [23]. Проте, застосування ФХ часто супроводжується гіпоглікемічними реакціями. Так, у повідомленні А. Althaqafi та співавт. (2021) гіпоглікемія була зареєстрована у 2179 пацієнтів (35,1 %), які отримували ФХ в одинадцяти дослідженнях з 6208 пацієнтами. Серед усіх ФХ моксифлоксацин найбільше, а ципрофлоксацин найменше пов'язаний з дисглікемією [24]. Абсолютний ризик гіпоглікемії становив 10,0 випадки на 1000 осіб для моксифлоксацину, при застосуванні левофлоксацину ризик гіпоглікемії у порівнянні з макролідами також був вищим (OR 1,79, CI 95 % 1,33–2,42). Значне підвищення ризику гіпоглікемії також спостерігалось серед пацієнтів, які отримували моксифлоксацин одночасно з інсуліном (OR 2,28, CI 95 % 1,22–4,24) [19].

Флувоксамін є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну з протівірусною і протизапальною дією [8]. Може викликати як гіперглікемію, так і гіпоглікемію.

Інші препарати, що використовуються у хворих на COVID-19 та супутніми захворюваннями

Парацетамол (ацетамінофен) рекомендований для лікування гіпертермії. Проте у разі передозування ацетамінофену виникає гепатотоксичність з проявами тяжкої гіпоглікемії, коагулопатії та метаболічного ацидозу [25], іноді з летальним наслідком [26].

Протидіабетичні препарати. Майже всі антигіперглікемічні засоби можуть погіршити перебіг COVID-19, незважаючи на їх клас. Застосування антигіперглікемічного препарату може приводити до побічних ефектів, включаючи епізоди гіпоглікемії, діарею, лактоацидоз і підвищений ризик серцево-судинних і печінкових небезпек. Ці небажані ефекти, пов'язані з антигіперглікемічними препаратами, становлять загрозу розвитку важких ускладнень COVID-19 [27].

К. Shah та співавт. дослідили 146 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які звернулися до відділення невідкладної допомоги під час карантину із симптомами гіпоглікемії. Виявилось, що найчастіше гіпоглікемія траплялася на фоні застосування комбінації метформіну та сульфонілсечовини (65,75 %), потім інсуліну (33,56 %) [5].

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4) вважаються безпечними для пацієнтів із ЦД 2-го типу. Проте комбінація цих засобів з іншими препаратами, що використовують для лікування COVID-19, дає небажані гіпоглікемічні ефекти. Так, у великому дослідженні С.У. Ray та співавт. (2021), були проаналізовані дані про 77 047 пацієнтів, які використовували DPP-4. Підвищений ризик гіпоглікемії спостерігали при комбінації DPP-4 з буметанідом (OR 2,44, CI 95 %, 1,78–3,36), каптоприлом (OR 2,97, CI 95 %, 2,26–3,90), колхіцином (OR 1,87, CI 95 %, 1,44–2,42), ацетамінофеном (OR 2,83, CI 95 %, 2,44) [28]. Лікарі, які призначають DPP-4, повинні враховувати потенційні ризики, пов'язані з їх одночасним застосуванням з іншими препаратами.

Крім того, COVID-19 може обмежити вибір доступних антигіперглікемічних засобів, що може додатково підвищувати ризик розвитку важких ускладнень діабету і самого COVID-19 [27].

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) є одними з найпоширеніших препаратів, які використовуються для лікування пацієнтів із супутньою артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом. Вони вважаються першою лінією лікування гіпертонії в цій популяції. Інгібітори АПФ можуть підвищувати чутливість до інсуліну, що може призводити до приблизно 3–4-кратного збільшення ризику гіпоглікемії у пацієнтів з цукровим діабетом, особливо тих, хто отримує інші гіпоглікемічні засоби, зокрема похідні сульфонілсечовини [29]. Попередні дослідження показали потенційний зв'язок між інгібіторами АПФ, що застосовуються разом із похідними сульфонілсечовини, та серйозною гіпоглікемією [30]. Повідомляється також про випадки рецидивуючої гіпоглікемії у пацієнтів без діабету при лікуванні з інгібіторами АПФ, зокрема лізиноприлу [29]. Є також дані про гіпоглікемію на фоні застосування каптоприлу [28].

Вакцинація

Усі вакцини були розроблені для підвищення імунітету до інфекції COVID-19, що дозволяє запобігти захворюванню. Механізми, що пов'язують вакцини проти COVID-19 і зміни гомеостазу глюкози, остаточно не

встановлені. Як правило, противірусні вакцини можуть викликати нестабільний рівень глюкози в крові не лише як реакція на вірус, але й на допоміжні речовини вакцини. Вакцини можуть активувати імунну систему та запалення, що, у свою чергу, може погіршити чутливість до інсуліну та підвищити рівень глюкози в крові [31].

У дослідженні G. di Mauro та співавт. (2022) повідомлено про 4275 подій з порушенням метаболізму глюкози після введення вакцин. Найбільш часто зареєстровані події належать до групи «високий рівень глюкози» ($n = 2012$; 47,06 %), потім «гіпоглікемія» ($n = 954$; 22,32 %). Covishield, Pfizer-BioNTech і Moderna пов'язували з гіперглікемією після введення першої дози [7]. Крім того, мРНК-вакцини проти COVID-19 асоціювалися з підвищеною частотою повідомлень про зміни гомеостазу глюкози порівняно з вірусними векторними вакцинами. Зокрема, частота повідомлень про гіпоглікемію після застосування мРНК-вакцин була суттєво вищою (OR 1,62, CI 95% 1,41–1,86) порівняно з щепленнями вакцинами на основі вірусних векторів [32].

Побічні ефекти, пов'язані з вакцинацією, значно відрізняються залежно від віку та статі, причому більш важкі наслідки спостерігаються у жінок і молодих людей [33]. M.E. Trostle та співавт. (2021) продемонстрували досвід роботи з жінками, які отримали мРНК-вакцину проти COVID-19 під час вагітності. Відзначено, що у більшості жінок у цій серії були неускладнені вагітності та пологи в термін. Мертворождалих не було. Але у новонароджених дітей часто спостерігалася гіпоглікемія. Зокрема, з числа госпіталізацій новонароджених у відділення інтенсивної терапії 61,5 % були через гіпоглікемію або обстеження на сепсис [34]. Примітно, що жінки демонструють сильнішу імунну відповідь проти патогенів і вакцин, але також більшу сприйнятливості до аутоімунних захворювань [33].

На сьогоднішній день залишається невідомим вплив на рівень глікемії таких методів лікування як: плазма реконвалесцентів, моноклональні антитіла, щеплення не згаданими вище вакцинами, зокрема Johnson & Johnson [7].

Обговорення

Проведене дослідження показало, що при застосуванні препаратів майже всіх фармако-терапевтичних груп, що застосовуються для лікування (і вакцинопрофілактики) хворих на COVID-19 може виникати гіпоглікемія. Крім того, у багатьох хворих на ЦД існують хронічні ускладнення, які сприяють виникненню гіпоглікемії у разі захворювання на COVID-19.

Діабетична хвороба нирок (ДХН) є суттєвим фактором ризику розвитку гіпоглікемії. Факторами, які сприяють ризику гіпоглікемії при ДХН, є знижений нирковий кліренс інсуліну, зниження розпаду інсуліну в периферичних тканинах, зниження ниркового глюконеогенезу та порушення ниркової екскреції протидіабетичних засобів. Зокрема, у дослідженні K. Shah та співавт. (2020), серед хворих із симптоматичною гіпоглікемією майже третина пацієнтів (32,88 %) мала діабетичну хворобу нирок [5]. У разі тяжкого перебігу ДХН у хворих на COVID-19 часто виникає ниркова недостатність. Термінальна стадія ниркової недостатності пов'язана з високим рівнем смертності серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Майже одна третина пацієнтів таких пацієнтів з гемодіалізом та одна п'ята пацієнтів після трансплантації нирки мали випадки гіпоглікемії під час госпіталізації через COVID-19 [35].

Важливе значення має також наявність у хворого діабетичної мікро- і макроангіопатії та супутня гіпертонічна хвороба. Пацієнти з артеріальною гіпертензією, мікро-, макро-судинними ускладненнями діабету та супутніми ускладненнями мали вищу схильність до ризику гіпоглікемії (46,58 %, 33,56 % і 23,29 % відповідно), ніж пацієнти, що не мали цих ускладнень [5].

Гіпоглікемія може зустрічатися і при інших **коморбідних захворюваннях**. Описані випадки глибокої рецидивуючої гіпоглікемії у хворих на серцеву недостатність і гостру печінкову недостатність внаслідок інфекції дихальних шляхів через COVID-19 [36].

І нарешті, ще один феномен, який спостерігається при розвитку вірусної інфекції у хворих із ЦД, — взаємообтяжуючий вплив захворювань. Так, ЦД є фактором ризику, що впли-

ває на прогресування та прогноз COVID-19. У дослідженні W. Guo та співавт. (2020) було встановлено, що хворі на COVID-19, які не мали інших супутніх захворювань, крім діабету, мали високий ризик розвитку тяжкої пневмонії, вивільнення пов'язаних з травмами тканин ферментів, надмірних неконтрольованих реакцій на запалення та гіперкоагуляційного стану, пов'язаного з порушенням регуляції обміну глюкози [37]. Крім того, рівень сироваткових біомаркерів запалення, таких як IL-6, С-реактивний білок, сироватковий феритин, протромбіновий індекс, D-димер, були значно вищими ($p < 0,01$) у хворих на діабет, порівняно з хворими без ЦД, що свідчить про розвиток більш широкого комплексу запальних реакцій у пацієнтів з діабетом, а це, у свою чергу, з часом призводить до швидкого погіршення перебігу COVID-19 [37]. Порушення вродженого імунітету, прозапальне цитокинове середовище, знижена експресія АПФ2 і використання антагоністів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у людей з цукровим діабетом сприяють поганому прогнозу при COVID-19 [10].

Гіпоглікемія як і гіперглікемія негативно впливають на смертність і тривалість перебування в лікарні при COVID-19 [38]. Велике американське багатоцентрове дослідження, що охопило 1544 пацієнтів із COVID-19 із 91 лікарні у 12 штатах, показало, що гіпоглікемія в будь-який момент перебування в лікарні як у хворих, так і у пацієнтів без діабету підвищує ризик смертності (OR 2,2, CI 95 % 1,35–3,60) [39].

Щодо механізмів негативного впливу гіпоглікемії на перебіг COVID-19, то деякі дослідники припускають, що гіпоглікемія призводить до посилення прозапального фактора ліпополісахариду під час активної інфекції COVID-19 [40]. Ліпополісахарид підсилює надмірну експресію транспортера глюкози на моноцитах, щоб забезпечити моноцити достатньою кількістю глюкози для боротьби з інфекцією, але в той же час може викликати цитокиновий шторм, що погіршує результат захворювання COVID-19 [40]. Гіпоглікемія також може викликати підвищення контррегуляторної гормональної адренергічної активності, що призводить до подальшого запального стресу [41].

Таким чином, гіпоглікемія, окрім того, що є фактором ризику серцево-судинної та

загальної смертності (за всіма причинами) пацієнтів із діабетом, може бути пусковим механізмом для «цитокинового шторму» під час хвороби COVID-19 та негативно впливає на смертність і тривалість перебування в лікарні при COVID-19 [40].

У свою чергу, COVID-19 може погіршити перебіг ЦД у хворих. Як підкреслюють E. Maddaloni, R. Buzzetti (2020), взаємодія між COVID-19 та діабетом може бути двонаправленою, оскільки SARS-CoV-2 потенційно може погіршити перебіг наявного діабету або навіть схильність до діабету у осіб, які не страждають на ЦД [42].

Так, COVID-19 може проявлятися диспептичними симптомами, такими як блювання та діарея, що поглиблюють зневоднення [43]. COVID-19 використовує рецептор ангіотензин-перетворювального ферменту типу 2 (АПФ-2) як «шлюз» для вторгнення в клітини-мішені людини [44]. Цей фермент експресується різними тканинами та типами клітин, включно з легенями, а також ендокринної частини підшлункової залози [44]. Пряме пошкодження β -клітин, резистентність до інсуліну, спричинена цитокінами, гіпокаліємія та препарати, що використовуються для лікування COVID-19, можуть сприяти погіршенню контролю рівня глюкози у людей із ЦД. Така складна двостороння взаємодія між COVID-19 і цукровим діабетом створює порочне коло, у якому COVID-19 призводить до погіршення дисглікемії, а цукровий діабет, у свою чергу, посилює тяжкість COVID-19 [10].

До всього викладеного вище додаються ще й «організаційні фактори», які в свою чергу викликають проблеми в лікуванні і моніторингу стану пацієнтів. Під час великого дослідження I.A. Kshanti та співавт. (2021) за участю 1124 хворих на ЦД віком від 18 років, вивчали кореляцію між труднощами лікування діабету та пов'язаними з ним ускладненнями під час пандемії COVID-19. Було встановлено, що труднощі з лікуванням відчували 69,8 % пацієнтів. Труднощі включали відвідування консультації з діабету (30,1 %), доступ до ліків (12,4 %), перевірку рівня глюкози в крові (9,5 %), контроль дієти (23,8 %) і виконання регулярних фізичних вправ (36,5 %). Ускладнення, пов'язані з діабетом, виникли у 24,6 % суб'єктів. Ті, хто мав труднощі з лікуванням діабету під час пандемії

COVID-19, схильні до ускладнень діабету в 1,4 рази більше (OR 1,41, CI 95 % 1,09–1,83), ніж ті, хто не мав [45].

Серед 667 американців віком 18-90 років із діабетом (ЦД 1-го типу: 18 %; ЦД 2-го типу: 82 %) 19 % і 17 % повідомили про проблеми з доступом до лікування діабету та тест-смужок відповідно. Понад чверть повідомили про проблеми з отриманням цукрознижувальних препаратів в аптеці, а більше третини повідомили про проблеми з консультаціями постачальників послуг з діабету. Пандемія призвела до недотримання терапевтичного режиму (14 %), дозування ліків (17 %) та погіршення моніторингу (16 %). Багатьом було важко відстежувати та контролювати гіпоглікемію (12–15 %) і їм бракувало соціальної підтримки, щоб допомогти впоратися з ризиком (19 %). Майже половина повідомили про зниження фізичної активності [46]. У цій категорії хворих частота тяжкої та нетяжкої гіпоглікемії становила 0,68 (CI 95 % 0,5–0,96) і 2,75 (CI 95 % 2,4–3,1) події на людину на місяць відповідно [46].

Карантин в окремих випадках призводив до обмежень харчування. А в умовах відсутності збалансованого харчування швидко розвивається дефіцит електролітів і мікроелементів, порушується вуглеводний обмін, і як результат, розвивається гіпоглікемія.

Таким чином, проведений аналіз причин виникнення гіпоглікемії під час лікування хворих на COVID-19, дозволяє сформулювати наступні **рекомендації**:

- У хворих, що проходять амбулаторне або стаціонарне лікування від COVID-19, необхідно забезпечити ретельний контроль рівня глікемії. Особливо ретельним має бути моніторинг глікемії у хворих групи ризику (ЦД, стани переддіабету) та у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19.
- У хворих на COVID-19 із супутнім ЦД, дозування пероральних протидіабетичних препаратів може потребувати повторного коригування залежно від параметрів рівня глюкози в крові та переважаючих умов. Слід уникати серйозних змін гіпоглікемічних препаратів, а модифікацію лікування проводити поетапно.
- У разі визначення програми лікування від COVID-19 у хворих на ЦД слід враховувати відомі та можливі гіпоглікемізуючі ефекти лікарських препаратів.

- При формуванні програми лікування слід по можливості уникати поліпрагмазії і небезпечних фармако-терапевтичних комбінацій.
- У разі проведення вакцинації, клініцисти повинні враховувати можливість гіпоглікемії у пацієнтів із групи високого ризику (наявні ЦД, переддіабет) або у пацієнтів з історією перенесеного COVID-19.

Висновки

1. Гіпоглікемія може бути випадковою клінічною знахідкою. Але може бути і закономірним наслідком лікування у разі, якщо воно проводиться без врахування можливих гіпоглікемізуючих ефектів препаратів і без ретельного моніторингу стану пацієнта.
2. Виникненню гіпоглікемії сприяють взаємобтяжуючий вплив ЦД і COVID-19, висока частота гіпоглікемічних реакцій на застосування різних груп препаратів, що використовують у хворих на COVID-19, та недоліки в організації амбулаторної і стаціонарної допомоги.
3. Для попередження гіпоглікемічних станів у хворих слід уникати різких змін засобів для лікування COVID-19, виду і дози гіпоглікемізуючих препаратів, ретельно контролювати рівень глікемії, уникати поліпрагмазії і застосування небезпечних по гіпоглікемії комбінацій лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень

Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових оптимальних методів лікування та профілактики COVID-19 з урахуванням патогенезу коморбідних станів, зокрема цукрового діабету, що дасть змогу покращити прогноз та якість життя таких пацієнтів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика: «Розробка і обґрунтування програм профілактики та лікування пацієнтів із коморбідною патологією органів та систем» (№ державної реєстрації 0122U002416).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Література

- WHO. Coronavirus (COVID-19) data. [cited 2022 July 27]. Available from: <https://www.who.int/data#reports>
- Pathan F, Selim S, Fariduddin M, Rahman MH, Ashrafuz-zaman SM, Afsana F, Qureshi NK, Hossain T, Saifuddin M, Kamrul-Hasan AB, Mir AS; BES Diabetes and COVID Task Force. Bangladesh Endocrine Society (BES) Position Statement for Management of Diabetes and Other Endocrine Diseases in Patients with COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 May 18;14:2217-2228. doi: 10.2147/DMSO.S293688.
- Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005; 28. – P.1245-1249.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S83–S96. <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>.
- Shah K, Tiwaskar M, Chawla P, Kale M, Deshmane R, Sowani A. Hypoglycemia at the time of Covid-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep-Oct;14(5):1143-1146. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.003.
- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martin-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Non-hospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.
- Parise R, Deruiter J, Ren J, Govindarajulu M, Ramesh S, Nadar RM, Moore T, Dhanasekaran M. Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia. *Diab Vasc Dis Res*. 2022 May-Jun;19(3):14791641221095091. doi: 10.1177/14791641221095091.
- Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Martinez JPD, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 30;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980.
- Marfella R, Paolisso P, Sardu C, Bergamaschi L, D'Angelo EC, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, Maggi P, Coppola N, Pizzi C, Biffi M, Viale P, Galie N, Paolisso G. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients. *Diabetes Metab*. 2020 Oct;46(5):403-405. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.005.
- Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):513-517. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.049.
- Mahmoud AB, Alghriany AA, Shakor AB. The effect of chloroquine induced hypoglycemia on the levels of major blood serum proteins in diabetic mice. *Egypt Acad J Biol Sci C Physiol Mol Biol*, 2014, Volume 6, Issue 2:138-148. doi: 10.21608/EAJB-SC.2014.16041
- Baretić M. Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: What should we have in mind during the COVID-19 pandemic? *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):355-356. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.014.
- Hage MP, Al-Badri MR, Azar ST. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2014 Aug;5(4):77-85. doi: 10.1177/2042018814547204.
- Abdulrahman A, AlSayed I, AlMadhi M, AlArayed J, Mohammed SJ, Sharif AK, Alansari K, AlAwadhi AI, AlQahtani M. The Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine in Patients with COVID-19: A Multicenter National Retrospective Cohort. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(1):439-455. doi: 10.1007/s40121-021-00397-8.
- Kaur K, Kaushal S, Kaushal IG. Therapeutic status of hydroxychloroquine in COVID-19: A review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2020 Aug;36(Suppl 1):S160-S165. doi: 10.4103/joacp.JOACP_313_20.
- Imanova Yaghji N, Kan EK, Akcan S, Colak R, Atmaca A. Hydroxychloroquine Sulfate Related Hypoglycemia In A Non-Diabetic COVID-19 Patient: A Case Report and Literature Review. *Postgrad Med*. 2021 Jun;133(5):548-551. doi: 10.1080/00325481.2021.1889820.
- Douin DJ, Krause M, Williams C, Tanabe K, Fernandez-Bustamante A, Quayle AN, Ginde AA, Bartels K. Corticosteroid Administration and Impaired Glycemic Control in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Mar;26(1):32-40. doi: 10.1177/10892532211043313.
- Strongin LG, Nekrasova TA, Belikina DV, Korneva KG, Petrov AV. [Dysglycemia in COVID-19 and Type 2 Diabetes Mellitus: Peculiarities of the Glycemic Profile in Hospitalized Patients and the Role of Steroid-Induced Disorders]. *Probl Endokri-nol (Mosk)*. 2022 Feb 22;68(2):56-65. Russian. doi: 10.14341/probl12840.
- Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(7):971-80. doi: 10.1093/cid/cit439.
- Mangkuliguna G, Glenardi, Natali, Pramono LA. Efficacy and Safety of Azithromycin for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2021 Oct;84(4):299-316. doi: 10.4046/trd.2021.0075.
- Abbas HM, Al-Jumaili AA, Nassir KF, Al-Obaidy MW, Al-Jubouri AM, Dakhil BD, Abdulelah MM, Al-Khames QA. Assessment of COVID-19 Treatment containing both Hydroxychloroquine and Azithromycin: A natural clinical trial. *Int J Clin Pract*. 2021 Apr;75(4):e13856. doi: 10.1111/ijcp.13856.
- Giaime P, Guenoun M, Pedinielli N, Narbonne H, Bergounioux JP, Solas C, Guilhaumou R, Sampol J, Ollier J, Sichez H, Serveaux M, Brunner F, Bataille S. Hydroxychloroquine and azithromycin tolerance in haemodialysis patients during COVID-19 infection. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Aug 1;35(8):1346-1353. doi: 10.1093/ndt/gfaa191.
- Karampela I, Dalamaga M. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Arch Med Res*. 2020 Oct;51(7):741-742. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.06.004.
- Althaqafi A, Ali M, Alzahrani Y, Ming LC, Hussain Z. How Safe are Fluoroquinolones for Diabetic Patients? A Systematic Review of Dysglycemic and Neuropathic Effects of Fluoroquinolones. *Ther Clin Risk Manag*. 2021 Oct 13;17:1083-1090. doi: 10.2147/TCRM.S284171.
- Levine M, Stellpflug SJ, Pizon AF, Peak DA, Villano J, Wiegand T, Dib C, Thomas SH. Hypoglycemia and lactic acidosis outperform King's College criteria for predicting death or transplant in acetaminophen toxic patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018 Jul;56(7):622-625. doi: 10.1080/15563650.2017.1420193.
- Mahadevan SB, McKiernan PJ, Davies P, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child*. 2006 Jul;91(7):598-603. doi: 10.1136/adc.2005.076836.
- Sibiya N, Mbatha B, Arineitwe C, Onyekwuluje C, Ngubane P, Khathi A. Covid 19 May Limit the Use of Anti-hyperglycemic Agents. Does it Call for the Development of New Anti-hyperglycemic Agents? *Curr Diabetes Rev*. 2022;18(3):e060821195364. doi: 10.2174/1573399817666210806114200.
- Ray CY, Wu VC, Wang CL, Tu HT, Huang YT, Kuo CF, Chang SH. Hypoglycemia Associated With Drug-Drug Interactions in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Using Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 15;12:570835. doi: 10.3389/fphar.2021.570835.
- Elshimy G, Techathaveewat P, Alsayed M, Jyothinagaram S, Correa R. Simple Reason for Hypoglycemia: ACE Inhibitor-induced Severe Recurrent Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient. *Cureus*. 2019 Aug 21;11(8):e5449. doi: 10.7759/cureus.5449.
- Hee Nam Y, Brensinger CM, Bilker WB, Flory JH, Leonard CE, Hennessy S. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Used Concomitantly with Insulin Secretagogues and the Risk of Serious Hypoglycemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Jan;111(1):218-226. doi: 10.1002/cpt.2377.
- Lim S; Bae, J.H.; Kwon, H.-S.; Nauck, M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2021, 17, 11-30.
- di Mauro G, Mascolo A, Longo M, Maiorino MI, Scappaticcio L, Bellastella G, Esposito K, Capuano A. European Safety Analysis of mRNA and Viral Vector COVID-19 Vaccines on Glucose Metabolism Events. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 May 27;15(6):677. doi: 10.3390/ph15060677.
- Bunders MJ, Altfeld M. Implications of Sex Differences in Immunity for SARS-CoV-2 Pathogenesis and Design of Therapeutic Interventions. *Immunity*. 2020 Sep 15;53(3):487-495. doi: 10.1016/j.immuni.2020.08.003.
- Trostle ME, Limaye MA, Avtushka V, Lighter JL, Penfield CA, Roman AS. COVID-19 vaccination in pregnancy: early experi-

- ence from a single institution. *Am J Obstet Gynecol* MFM. 2021 Nov;3(6):100464. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100464.
35. Corcillo A, Cohen S, Game D, Karalliedde J. High prevalence of Afro-Caribbean ethnicity and hypoglycaemia in patients with diabetes and end stage renal disease hospitalized with COVID-19. *Nephrology (Carlton)*. 2021 Mar;26(3):252-254. doi: 10.1111/nep.13809.
 36. Makarem J, Naghibi N, Beigmohammadi MT, Foroumandi M, Mehrpooya M. A Case Report of Progressive Liver Failure Inappropriate to Decompensated Heart Failure Following Infection With COVID-19. *Cureus*. 2020 Aug 30;12(8):e10142. doi: 10.7759/cureus.10142.
 37. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31:e3319. doi:10.1002/dmrr.3319.
 38. Klonoff DC, Messler JC, Umpierrez GE, Peng L, Booth R, Crowe J, Garrett V, McFarland R, Pasquel FJ. Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):578-585. doi: 10.2337/dc20-1857.
 39. Piarulli F, Lapolla A. COVID 19 and low-glucose levels: Is there a link? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Aug;166:108283. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108283.
 40. Zhang B. Expert Consensus on Telemedicine Management of Diabetes (2020 Edition). *Int J Endocrinol*. 2021 Mar 24;2021:6643491. doi: 10.1155/2021/6643491.
 41. Kesavadev J, Misra A, Saboo B, Aravind SR, Hussain A, Czupryniak L, Raz I. Blood glucose levels should be considered as a new vital sign indicative of prognosis during hospitalization. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jan-Feb; 15(1): 221-227. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.032.
 42. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31:e33213321. doi: 10.1002/dmrr.3321.
 43. Orioli L, Hermans MP, Thissen JP, Maiter D, Vandeleene B, Yombi JC. COVID-19 in diabetic patients: related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020 May 12. pii: S0003-4266(20)30068-8. doi: 10.1016/j.ando.2020.05.001.
 44. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2020 Apr 15. doi: 10.1210/endo/bnaa011.
 45. Kshanti IA, Epriliawati M, Mokoagow MI, Nasarudin J, Magfira N. The Impact of COVID-19 Lockdown on Diabetes Complication and Diabetes Management in People With Diabetes in Indonesia. *J Prim Care Community Health*. 2021 Jan-Dec;12:21501327211044888. doi: 10.1177/21501327211044888.
 46. Ratzki-Leewing AA, Ryan BL, Buchenberger JD, Dickens JW, Black JE, Harris SB. COVID-19 hinterland: surveilling the self-reported impacts of the pandemic on diabetes management in the USA (cross-sectional results of the iNPHORM study). *BMJ Open*. 2021 Sep 2;11(9):e049782. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049782.

Hypoglycemia in patients with COVID-19: an incidental clinical finding or a normal outcome of treatment?

Mankovsky B. M., Halushko O. A., Protsiuk O. V., Pogorila O. I.

Abstract

Hypoglycemia is a common complication of diabetes mellitus (DM), which also complicates the course of COVID-19. The purpose of the work is to analyze the available scientific information on the causes and risk factors of hypoglycemia during the treatment of patients with COVID-19.

Materials and methods. A search and analysis of full-text articles was carried out in the PubMed, Web of Science, Google Scholar, and Scopus databases. The search was conducted using the key terms: "hypoglycaemia in COVID-19 patients", "treatment of COVID-19 and hypoglycemia", "vaccination against COVID-19 and hypoglycemia" from the beginning of the pandemic in December 2019 to July 1, 2022.

The results. The analysis of literary sources showed that hypoglycemia can occur when using drugs from many pharmacotherapeutic groups used for the treatment and vaccination of patients with COVID-19. In addition, patients with DM often have chronic complications that contribute to the occurrence of hypoglycemia in the event of a disease with COVID-19. The lockdown during the COVID-19 pandemic has further complicated the problem of hypoglycemia by restricting access to food, clinics, health services and medicines.

Conclusions: Hypoglycemia can be an incidental clinical finding. But it can also be a natural consequence of treatment if it is carried out without taking into account the possible hypoglycemic effects of drugs and without careful monitoring of the patient's condition. In the case of determining the program of treatment and vaccination against COVID-19 in patients with diabetes mellitus, the known and possible hypoglycemic effects of drugs and vaccines should be taken into account, the level of glycemia should be carefully controlled, sudden changes in the type and dose of drugs, polypharmacy and the use of dangerous combinations of drugs should be avoided.

Keywords: COVID-19, hypoglycemia, treatment, vaccination, prevention.