

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]:615.225.2

С.В. Білецький, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева

ВПЛИВ ПІОГЛІТАЗОНУ НА ГЕМОСТАЗ ТА ПРОТЕОЛІЗ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ДРУГОГО ТИПУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Обстежено 30 хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу в динаміці лікування комбінацією антигіпертензивних засобів (S-амлодипін та лізиноприл) із метформіном або піоглітазоном. Встановлено, що лікування антигіпертензивними препаратами з метформіном або піоглітазоном супроводжується вірогідним зменшенням рівня фібриногену, зростанням активності антитромбіну

III та Хагеман-залежного фібринолізу, збільшенням потенційної активності плазміногена (у підгрупі метформіну), зниженням показників лізису низько- та високомолекулярних білків без змін колагенолітичної активності крові.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, піоглітазон, метформін, гемостаз, протеоліз.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – це взаємопов'язані патології, що володіють потужною взаємоповислюючою ушкоджувальною дією, спрямованою одразу проти декількох органів-мішеней. Серед основних складових лікування пацієнтів із вказаною поєднаною патологією є застосування висококоefficientивних антигіпертензивних препаратів, які не порушують вуглеводного та ліпідного обмінів, а також цукрознижуючих препаратів, що впливають на основний патогенетичний стрижень ЦД 2-го типу – інсулінорезистентність (ІР). Тіазолідиндіони (представником яких є піоглітазон) є відносно новим класом цукрознижуючих препаратів, в основі терапевтичної дії яких є покращання чутливості периферичних тканин до впливу ендогенного інсуліну шляхом стимуляції PPAR-γ рецепторів, які регулюють синтез білків, що беруть участь у регуляції вуглеводного та ліпідного обмінів, запальної відповіді організму тощо [4]. Хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ), у яких у більшості випадків мають місце відразу декілька факторів ризику, є особливо вразливою категорією щодо загрози тромбоутворення. Вважають, що в міру перебігу ГХ проявляються та наростають ознаки гіперкоагуляції крові, в основному за рахунок зниження антитромбінової активності та пригнічення фібринолізу [1].

ЦД 2-го типу також асоціюється з тромбофілією [5], що супроводжується виразним посиленням процесів згортання крові при одночасній депресії механізмів фібринолізу [2].

Основним механізмом активації згортання крові та фібринолізу є обмежений протеоліз, який відіграє вирішальну роль у регуляції більшості фізіологічних процесів, що проходять у організмі. Однак коагуляція та фібриноліз – це лише одна із ланок системного протеолізу організму. До основних протеолітичних систем крові також належать кінінова та ренін-ангіотензинова. Стан систем гемостазу й протеолізу у хворих на ГХ досліджувався неодноразово, проте зміни їх у динаміці лікування тіазолідиндіонами за наявності супутнього ЦД 2-го типу є вивченими недостатньо.

Мета дослідження. Вивчити вплив комбінації антигіпертензивних засобів (S-амлодипін та лізиноприл) з метформіном або піоглітазоном на показники гемостазу та протеолізу в крові хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Матеріал і методи. Для реалізації мети обстежено 30 хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу середньої тяжкості. Вуглеводний обмін у обстежених осіб знаходився в суб- або декомпенсованому стані. До моменту включення в дослідження пацієнти отримували цукрознижуючу терапію, проте остання не призвела до нормоглікемії та компенсації вуглеводного обміну, у зв'язку з чим виникла необхідність додаткового призначення цукрознижуючих засобів. Залежно від призначеного цукрознижуючого лікування пацієнти розподілені на дві підгрупи – А (15 осіб) та Б (15 осіб). Пацієнти підгрупи А додатково приймали метформін у дозі 500-1700 мг на добу (або збільшували дозу раніше призначеного метформіну). У пацієнтів підгрупи Б додатково до раніше призначених цукрознижуючих засобів застосовували піоглітазон у дозі 30 мг на добу. Як антигіпертензивну терапію всі хворі отримували комбінацію лівообертаючого ізомеру амлодипіну (2,5 мг/добу) з лізиноприлом (10 мг/добу). До лікування та через один місяць прийому препаратів усім пацієнтам проводили клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. Контрольну групу склали 24 практично здорові особи, репрезентативні за віком і статтю.

Не залучались у дослідження пацієнти з вторинними артеріальними гіпертензіями, серцевою недостатністю III-IV функціонального класу за класифікацією NYHA, перенесеними гострим інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, гострим порушенням мозкового кровообігу, ЦД I-го типу, загостреннями хронічних та наявністю гострих запальних захворювань, декомпенсованими захворюваннями печінки (активність аланін- та аспартатамінотрансферази вище норми в три рази), нирковою недостатністю (рівень креатиніну крові ≥ 133 мкмоль/л для чоловіків і 124 мкмоль/л – для жінок), психічними розладами,

Таблиця

Показники гемостазу та протеолітичної активності крові у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу під впливом лікування впродовж 1 місяця (M±m)

Показник	Контрольна група, n=24	Підгрупа А, n=15		Підгрупа Б, n=15	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Фібриноген, г/л	2,99±0,17	3,47±0,35	2,64±0,19**	3,65±0,24*	2,76±0,18**
Активність АТ ІІІ, %	102,05±2,67	88,62±4,70*	101,80±3,11**	87,40±4,83*	99,22±3,13**
СФА, мкг азофібрину/мл х год	1,53±0,07	1,57±0,09	1,66±0,04	1,61±0,06	1,62±0,07
ФФА, мкг азофібрину/мл х год	1,14±0,04	0,84±0,05*	0,94±0,02*	0,85±0,03*	0,90±0,03*
НФА, мкг азофібрину/мл х год	0,39±0,03	0,73±0,04*	0,72±0,02*	0,76±0,03*	0,72±0,04*
ХЗФ, хв	20,12±0,61	33,90±0,97*	32,20±0,77**	33,56±0,60*	31,33±0,65**
ПАП, хв	15,16±0,29	15,91±0,24	15,13±0,40**	16,43±0,21*	16,24±0,28*
ХІІІ фактор, %	83,51±2,20	73,40±2,18*	75,00±1,54*	76,11±2,41*	77,00±4,06
Лізіс азоальбуміну, мкг азоальбуміну/мл х год	3,22±0,12	4,11±0,14*	3,92±0,13**	4,19±0,14*	3,84±0,20**
Лізіс азоказеїну, мкг азоказеїну/мл х год	3,54±0,14	4,21±0,15*	4,04±0,13**	4,08±0,16*	3,60±0,15**
Лізіс азоколу, мкг азоколу/млхгод	0,99±0,07	1,05±0,09	1,06±0,07	1,16±0,05	1,14±0,10

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (p<0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p<0,05); підгрупа А – хворі, які приймали метформін; підгрупа Б – хворі, які приймали піоглітазон; АТ ІІІ – антитромбін ІІІ; СФА – сумарна фібринолітична активність; ФФА – ферментативна фібринолітична активність; НФА – ферментативна фібринолітична активність; ХЗФ – Хагеман-залежний фібриноліз; ПАП – потенційна активність плазміногена

онкологічними хворобами, вагітністю та лактацією.

У пацієнтів детально вивчали анамнез, проводили фізикальне та лабораторно-інструментальне обстеження. Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени вранці натще.

Концентрацію фібриногену (ФГ) у плазмі крові, активність антитромбіну III (АТ III), стан сумарної фібринолітичної активності (СФА), ферментативного (ФФА) та неферментативного (НФА) фібринолізу, Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ), потенційної активності плазміногена (ПАП) у плазмі крові, XIII фактору, активність протеолізу за лізісом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу визначали за допомогою стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (Україна).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася шляхом визначення середніх арифметичних величин (M) та стандартної похибки (m).

Вірогідність змін у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках застосовували парний Т-критерій Уїлкоксона. Відмінність між вибірками вважалася статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Показники гемостазу та протеолізу у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу та їх зміни під впливом антигіпертензивного лікування із метформіном (підгрупа А) або піоглітазоном (підгрупа Б) упродовж одного місяця наведено в таблиці.

На фоні проведеного лікування у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу спостерігалось покращання гемостазу та протеолітичної активності крові за деякими показниками. В обох підгрупах встановлено вірогідне зменшення рівня ФГ (на 23,92 % та 24,38 % відповідно), зростання активності АТ III (на 14,87 % та 13,52 %). Окрім того, вказані показники після лікування вже не різнилися з аналогічними величинами у практично здорових осіб ($p < 0,05$). Активність ХЗФ вірогідно покращилась як у пацієнтів підгрупи А (на 5,01 %), так і в пацієнтів підгрупи піоглітазону (на 6,64 %), однак нормалізації показника не досягнуто. ПАП вірогідно зросла і не відрізнялася від показника контрольної групи лише в підгрупі А (на 4,90 %).

Відомо, що метформін [6, 8] та піоглітазон [7, 9] здатні покращувати фібриноліз за рахунок зниження рівня інгібітору активатора плазміногена-1 (РАІ-1). Метформін може зумовлювати такий ефект за непрямим механізмом: сприяючи зменшенню маси вісцерального жиру, що є дже-

релом РАІ-1, проте встановлено і незалежний від індексу маси тіла його вплив щодо зниження РАІ-1 [8].

При дослідженні впливу лівообертального ізомеру амлодипіну та лізиноприлу з метформіном або піоглітазоном упродовж одного місяця на протеолітичну активність крові хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу встановлено, що в пацієнтів обох підгруп вірогідно зменшилися показники лізису низько- (на 4,62 % та 8,35 % відповідно) та високомолекулярних білків (на 4,04 % та 11,76 %), а в осіб підгрупи піоглітазону досягнуто нормалізації величини лізису азоказеїну. Змін колагенолітичної активності крові не виявлено.

Отже, у хворих на ГХ обох підгруп ми встановили позитивну динаміку показників гемостазу та протеолізу: зменшувався рівень ФГ, зростала активність АТ III, покращилась активність ХЗФ, зменшилися показники лізису низько- та високомолекулярних протеїнів із нормалізацією величини лізису азоказеїну в підгрупі піоглітазону. Проте всі перераховані ефекти лікування, окрім зниження лізису високомолекулярних білків, можуть бути зумовлені дією антигіпертензивних препаратів, оскільки аналогічні зміни ми спостерігали у хворих на ізольовану ГХ, які застосовували S-амлодипін та лізиноприл [3].

Висновок

Лікування хворих на гіпертонічну хворобу при її поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу комбінацією антигіпертензивних засобів (S-амлодипін+лізиноприл) із метформіном або піоглітазоном поліпшує стан системи гемостазу, знижує протеолітичну активність крові за лізісом низько- та високомолекулярних білків.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу тривалого застосування піоглітазону на гемодинамічні та метаболічні показники у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

Література

1. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента Диротона (лизиноприла) на свертывание крови и фибринолиз у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью / Л.М. Ена, Т.Н. Платонова, О.Г. Гаркавенко [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 3. – С. 37-41.
2. Горбарчук О.І. Стан системи гемостазу у хворих ІНЗЦД і ІЗЦД без клінічних проявів судинної патології / О.І. Горбарчук // Укр. біохім. ж. – 1998. – Т. 70, № 4. – С. 134-139.
3. Петринич О.А. Застосування S-амлодипіну та його комбінації з лізиноприлом у хворих на гіпертонічну хворобу: вплив на гемодинаміку та метаболічні показники / О.А. Петринич // Актуал. пробл. сучас. мед.: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т. 10, Вип. 3. – С. 219-224.

4. Терехова А.Л. Инсулиносенситайзеры – клиническая эффективность, безопасность, роль и варианты применения в клинической практике / А.Л. Терехова, А.В. Зилов // Трудный пациент. – 2008. – № 4. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.t-pacient.ru/archive/tr4-08/> (27.08.2010).
5. Grant P.J. Is hypercoagulability an issue in arterial thrombosis? Yes. / P.J.Grant // J. Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 2, № 5. – P. 690-691.
6. How does blood glucose control with metformin influence intensive insulin protocols? Evidence for involvement of oxidative stress and inflammatory cytokines / G.Ansari, M.Mojtahedzadeh, F.Kajbaf [et al.] // Adv. Ther. – 2008. – Vol. 25, № 7. – P. 681-702.
7. Pioglitazone reduces atherogenic outcomes in type 2 diabetic patients / M. Igarashi, A. Hirata, H. Yamaguchi [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 34-40.
8. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2 diabetic patients / C. Ersoy, S. Kiyici, F. Budak [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 81, № 1. – P. 56-60.
9. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: a possible role for PPARgamma in endothelial function / K. Kato, H. Satoh, Y. Endo [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – Vol. 258, № 2. – P. 431-435.

ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА ГЕМОСТАЗ И ПРОТЕОЛИЗ У БОЛЬНЫХ НА ГИПЕРТОНИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

С.В. Билецкий, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева

Резюме. Обследовано 30 больных на гипертоническую болезнь в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа в динамике лечения комбинацией антигипертензивных средств (S-амлодипин и лизиноприл) с метформин или пиоглитазоном. Было установлено, что лечение антигипертензивными препаратами с метформин или пиоглитазоном сопровождается достоверным снижением уровня фибриногена, повышением активности антитромбина III и Хагеман-зависимого фибринолиза, повышением потенциальной активности плазминогена (в подгруппе метформина), снижением показателей лизиса низко- и высокомолекулярных белков без изменений коллагенолитической активности крови.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, пиоглитазон, метформин, гемостаз, протеолиз.

THE INFLUENCE OF PIOGLITAZON ON HEMOSTASIS AND PROTEOLYSIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2

S.V. Bilets'kyi, O.A. Petrynich, T.V. Kazantseva

Abstract. The authors have examined 30 patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus of type 2 in the dynamics of treating with a combination of antihypertensive agents (S-amlodipine and lisinopril) with metformin or pioglitazon. It has been established that treating with antihypertensive drugs with metformin and pioglitazon is accompanied with a significant decrease of the fibrinogen level, an elevated activity of antithrombin III and Hagemann's dependent fibrinolysis, an increase of the potential activity of plasminogen (in the subgroup of metformin), a decrease of the indices of the lysis of low- and high-molecular proteins without changes of the blood collagenolytic activity.

Key words: essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, pioglitazon, metformin, hemostasis, proteolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 19-22

Надійшла до редакції 15.11.2012 року