

## Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп при сахарном диабете 2 типа

Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук

Кубанский государственный медицинский университет. Краснодар, Россия

## Haemostasiologic effects of various glucose-lowering medications in type 2 diabetes mellitus

G.G. Petrik, S.A. Pavlishchuk

Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia

---

**Цель.** Оценить влияние инсулина и других сахароснижающих препаратов на тромбоцитарные функции и коагуляционный гемостаз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

**Материал и методы.** Обследованы 147 пациентов с СД-2, средний возраст 54 [49;60] лет, с длительностью заболевания 1 мес. — 9 лет, не использующих сахароснижающую терапию либо осуществляющих постоянный прием сахароснижающих препаратов (глибенкламид, гликлазид, метформин, инсулин и комбинацию глибенкламида с метформином).

**Результаты.** Активация тромбоцитарных функций в сочетании с усилением прокоагуляционной активности имеют место у больных СД-2, в т.ч. на ранних стадиях заболевания без ангиопатий, у пациентов, не получающих медикаментозную терапию. Сахароснижающие препараты различных классов разнонаправленно влияют на параметры гемостаза. У инсулина, глибенкламида, метформина и комбинации глибенкламида с метформином антиагрегационные эффекты отсутствуют, а в случае использования глибенкламида и инсулина происходит активация внутреннего пути коагуляции. Антитромбоцитарный эффект гликлазида сопоставим с эффектом ацетилсалициловой кислоты.

**Заключение.** Различия в гемостатической активности сахароснижающих препаратов обуславливают необходимость учета этих данных в процессе индивидуализации лечения пациентов с СД-2.

**Ключевые слова:** тромбоциты, глибенкламид, гликлазид, инсулин, метформин, агрегация, коагуляция.

**Aim.** To evaluate the effects of insulin and other glucose-lowering medications on platelet function and coagulation haemostasis in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

**Material and methods.** The study included 147 patients with DM-2, aged 49–60 years (mean age 54 years), not receiving any glucose-lowering therapy, or regularly taking various glucose-lowering medications (glibenclamide, gliclazide, metformin, insulin, and glibenclamide + metformin combination).

**Results.** Platelet function activation and increased pro-coagulation activity are typical for DM-2 patients, including individuals at early DM stages, without angiopathy, and not receiving pharmaceutical treatment. Various groups of glucose-lowering medications have different effects on hemostasis parameters. Specifically, insulin, glibenclamide, metformin and glibenclamide + metformin combination do not have any anti-aggregant activity. At the same time, insulin and glibenclamide activate the internal coagulation pathway. Anti-platelet activity of glibenclamide is similar to that of acetylsalicylic acid.

**Conclusion.** Different haemostasiologic effects of glucose-lowering medications should be considered while choosing individual treatment strategy in DM-2 patients.

**Key words:** Platelets, glibenclamide, gliclazide, insulin, metformin, aggregation, coagulation.

---

© Коллектив авторов, 2010  
e-mail: [pgg@mail.ru](mailto:pgg@mail.ru); [spirogr@bk.ru](mailto:spirogr@bk.ru)  
Тел.: 8-918-011-48-36, (8)-8612-52-70-03

[Г. Г. Петрик (\*контактное лицо) — доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, С. А. Павлищук — заведующая кафедрой].

Сахарный диабет (СД) — один из важнейших факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. Дебютируя как болезнь метаболизма, СД сопровождается нарушениями гемостаза, морфологическими и функциональными изменениями сосудистой стенки, приводящими к поражению органов-мишеней, развитию сердечно-сосудистых катастроф. Тромбоз является ведущей причиной смерти у пациентов с СД 2 типа (СД-2), из которых 75 % приходится на коронарную локализацию, 25 % — на цереброваскулярную и периферические тромбозы [1].

Изолированное изучение отдельных компонентов системы гемостаза при СД-2 выявило многофакторную ось гиперкоагуляции в виде усиления тромбоцитарного и коагуляционного потенциалов, снижения антикоагулянтной и фибринолитической активности [1,2]. В современных клинических рекомендациях представлены принципы антиромбоцитарной терапии у больных СД-2 средней возрастной группы при наличии ФР или ишемической болезни сердца (ИБС) [3,4]. Имеющиеся эпидемиологические сведения о стабильно высоком рейтинге сердечно-сосудистых поражений в структуре летальности и смертности больных СД, свидетельствуют о невысокой эффективности выбранной тактики лечения по факту наличия осложнений. Очевидна необходимость предупреждающей стратегии относительно сердечно-сосудистых осложнений (ССО), направленной на устранение ведущих ФР и патогенетических механизмов их развития. В этой связи, анализ гемостазиологических эффектов отдельных групп сахароснижающих препаратов мог бы стать полезным в предупреждении макрососудистых поражений. Комплексные сведения по этому вопросу в доступной литературе не обнаружены. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение влияния наиболее распространенных в клинической практике сахароснижающих препаратов на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у пациентов с СД-2.

## Материал и методы

Обследованы 147 пациентов с СД-2 с продолжительностью заболевания 1 мес. — 9 лет, с наличием (или без) микрососудистых поражений не более 2 стадии (стд.) (И. И. Дедов с соавт., 2009), не получающих гиполипидемическое или антикоагулянтное лечение. Группы (гр.) формировали в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии при продолжительности использования инсулина или перорального сахароснижающего средства > 3 мес., а в случае впервые установленного диагноза — не менее 30 дней. В I гр. вошли пациенты, не принимавшие сахароснижающие препараты (на диете), во II — использующие только метформин  $1018 \pm 425$  мг/сут., в III и IV гр. — производные сульфонилмочевины: глибенкламид  $10 \pm 3,7$  мг/сут. и гликлазид  $70 \pm 25$  мг/сут., соответственно, в V — комбинированную терапию метформин (400 мг) + глибенкламид (2,5 мг)  $3 \pm 1$  табл./сут., в VI —

инсулин (инсуман)  $48 \pm 20$  Ед./сут. Контрольную (VIII) гр. (ГК) составили 25 практически здоровых добровольцев, свидетельством физического благополучия которых явилось отсутствие жалоб, пребывания на диспансерном учете, обращений по поводу хронических заболеваний, наличие полной трудоспособности. В дополнительную контрольную (VII гр.) (ДГК) вошли пациенты, принимавшие на фоне сахароснижающих препаратов (преимущественно инсулин) ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе  $250 \pm 100$  мг/сут. В каждой гр., за исключением VIII, присутствовали 2—3 пациента с клиническими проявлениями стенокардии II-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) отмечен лишь у одного пациента IV гр. и 2 в VI и 8 в VII гр. Клиническая характеристика обследованных представлена в таблице 1.

Гемограмму и биохимические показатели исследовали на анализаторах ADVIA 1200 и ADVIA 1650 (Bayer), микроальбуминурию (МАУ) на мочевом анализаторе Clintek status (Bayer). Показатели биохимической коагулограммы изучали с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов: активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), фибриноген (ФГ). Для выявления растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) использовали ортофенантролиновый тест. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали турбидиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат ("Технология-стандарт", Россия), в конечной концентрации 1,25 мкг/мл (АДФ1,25).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA (Stat soft, версия 6.1, USA). При описании полученных результатов использовались медиана, верхний и нижний квартили: Me (25; 75), где Me — медиана, 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили, со сравнением средних рангов для всех гр. Для оценки достоверности различий между двумя гр. в случае количественных показателей использовали ранговый критерий Манна-Уитни; взаимосвязи между качественными переменными исследовали с помощью анализа сопряженности ( $\chi^2$  Пирсона). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

Клинические характеристики сформированных по характеру сахароснижающей терапии 7 гр. пациентов несколько различались по понятным причинам: гр. принимавших инсулин или производные сульфонилмочевины характеризовались несколько большей частотой микроангиопатий по сравнению с гр., обходившимися диетой. Существенные межгрупповые различия по параметрам метаболизма отсутствовали. Исключением являлась концентрация липопротеидов низкой плотности (ЛНП). По сравнению с ГК концентрация ЛНП была достоверно повышена у принимавших гликлазид, гли-

бенкламид или его комбинацию с метформином, тенденция к повышению имела место у принимавших АСК. Совпадающие с ГК показатели ЛНП отмечены в гр. больных СД-2 без сахароснижающей терапии, а также у применяющих метформин и инсулин.

Анализ показателей тромбоцитарной активности выявил значительные изменения ААКП в I гр. пациентов. Скорость и степень агрегации в 2 раза, а интегративный показатель тромбоцитарной активности — площадь под агрегационной кривой в 3 раза превышали параметры ГК (таблица 2, рисунок 1), число случаев дезагрегации составило 45 % vs 80 % в ГК. В показателях гемокоагуляции отмечено значимое укорочение АЧТВ.

Использование метформина, глибенкламида, инсулина и комбинации метформина с глибенкламидом сопровождалось высокой тромбоцитарной активностью. Максимальная величина интегрального параметра ААКП — площадь под кривой агрегации отмечена у получающих комбинацию метформина и глибенкламида (более чем в 3 раза по отношению к ГК). На втором месте по выраженности агрегации — гр. избирательно принимающих глибенкламид: площадь агрегатограммы в 2,7 раза больше, чем в ГК. Избирательный прием инсулина или метформина сопровождался гиперагрегацией по показателю площади в 2,5 раза и 2,1 раза vs ГК, соответственно. Агрегационная функция ниже показателей ГК обнаружена у принимавших гликлазид в 1,4 раза и АСК — в 2 раза.

Другие параметры ААКП (степень, скорость агрегации) менялись соответственно интегральному показателю. Число случаев дезагрегации было тем ближе к норме, чем меньшей являлась агрегационная активность. У лечившихся гликлазидом она составила 79 %, у леченых АСК с инсулином — 80 %, при норме 80 %. Исключением в этом отношении явилась II гр. — при высокой ААКП дезагрегация не отличалась от нормы (90 %).

Сопоставление параметров агрегации тромбоцитов и гемокоагуляции в разных гр., сформированных по характеру сахароснижающей терапии выявило однонаправленность этих характеристик. В большинстве контингентов высокая ААКП сочеталась с укорочением АЧТВ (I гр.) либо с увеличением концентрации РФМК и общего ФГ (метформин, глибенкламид) или с комплексной активацией гемокоагуляции (инсулин). Исключением явился лишь гликлазид, на фоне приема которого отмечено более высокое, чем в норме, содержание РФМК и ФГ при относительно низкой ААКП и не различающихся с ГК показателях АЧТВ.

Интенсивность влияния исследуемых препаратов на агрегационную функцию тромбоцитов сопоставили с ДГК, в которую вошли пациенты, принимающие с целью вторичной профилактики

ИБС АСК. Обнаружено двукратное снижение интегрального параметра агрегационной активности в VII гр. по сравнению с ГК и 3—5-кратное с другими контингентами обследованных. Исключение составили пациенты, принимающие гликлазид, ААКП которых была минимально выражена по отношению к пациентам с СД-2, достоверно не различалась с ГК и по всем параметрам агрегации была наиболее близка к показателям принимающих АСК (VII гр.). При сходном влиянии АСК и гликлазида на ААКП препараты оказывали неравнозначное действие на концентрацию ФГ. Гликлазид не оказывал влияния на этот параметр. В гр. АСК (с большим стажем болезни) концентрация ФГ не отличалась от ГК, что может быть связано с ацетилированием ФГ [5].

### Обсуждение

Основным требованием, предъявляемым в настоящее время к сахароснижающим препаратам, является плеiotропность эффектов: преодоление инсулинорезистентности (ИР), нормализация белкового и липидного обменов. Наряду с нормогликемизирующим эффектом не менее важным является устранение гемостазиологических и гемореологических расстройств.

Выполненное в рамках этой работы сопоставление параметров гемостаза у пациентов с СД-2 в зависимости от характера лечения, отличных от контроля изменений ААКП в гр. получающих гликлазид не обнаружило. У пациентов, не принимающих антидиабетических препаратов, а так же использующих инсулин, глибенкламид, метформин и комбинацию глибенкламида с метформином, отмечена высокая тромбоцитарная активность. Во всех фармакологических гр. имело место повышение концентрации ФГ и РФМК. Применение глибенкламида и инсулина сопровождалось также укорочением АЧТВ.

Гиперагрегацию кровяных пластинок (КП) на ранних стадиях СД-2 логично рассматривать как проявление саногенеза, который можно связать с необходимостью осуществления КП эндотелиально-поддерживающей функции. Прогрессирование дисметаболизма трансформирует компенсаторную тромбоцитарную реакцию — в патологическую гиперреактивность, играющую определенную роль в развитии атеросклероза и тромбообразования. Имеющаяся активация внутреннего пути коагуляции усугубляет риск тромботических повреждений. Полученные данные совпадают с литературными о наличии ФР сосудистых осложнений на ранних стадиях СД-2 [6] и обуславливают необходимость коррекции гемостазиологических изменений в дебюте болезни, поскольку тромбоцитарная гиперреактивность лишь частично нормализуется в условиях метаболического контроля [2].

Таблица 1

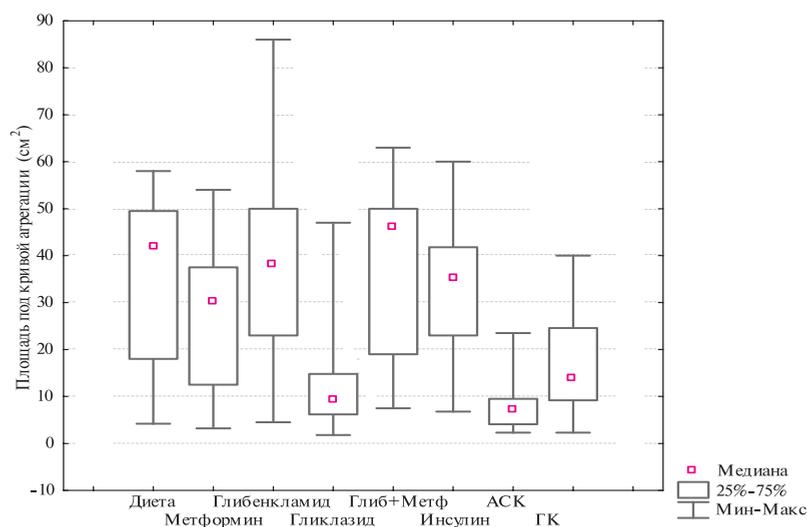
Клиническая характеристика и биохимические параметры обследуемых контингентов в зависимости от проводимого лечения Ме (25; 75)

Показатель	I гр. Диета n=11	II гр. Метформин n=10	III гр. Глибенкламид n=27	IV гр. Гликлазид n=14	V гр. Метфор- мин+ Глибенк- ламид n=32	VI гр. Инсулин n=38	VII гр. АСК (ДГК) n=15	ГК n=25
Возраст (годы)	56 (52; 60)	53 (49; 56)	56 (41; 54)	52 46; 37	53 46; 58	54(49; 60)	56,0(49; 64)	50,0(48; 55)
Женский пол	8	6	18	10	20	22	8	17
Нефроангиоре- тинопатия (начальные стадии)	1	4	24	7	20	30	13	-
САД (мм рт.ст.)	130 (120;130)	120 (120;130)	130 (130; 140)	120 (120; 135)	130 (120; 140)	135 (120; 145)	130(130; 140)	120(110;120)
ДАД (мм рт.ст.)	80 (80;80)	80 (80; 80)	80 (80; 90)	80 (70; 80)	80 (80; 90)	80 (80;90)	80 (70; 90)	80 (70; 80)
ИМТ	26 (23; 31)	32 (31;33)	29 (25; 32)	28 (24; 32)	32 (26;28)	30 (25; 32)	33 (28; 35)	29 (27; 31)
Биохимические показатели								
Глюкоза, ммоль/л	8,7 (6,2;13,9) <sup>8*</sup>	7,1 (6,1;7,8) <sup>8</sup>	7,8 (6,2;9,5) <sup>8*</sup>	7,4 (6,4;9,0) <sup>8*</sup>	7,9 (6,1;9,9) <sup>8</sup>	9,3 (6,8;12,3) <sup>8*</sup>	8,8 (6,9;10,5) <sup>8*</sup>	4,5 (4,2; 4,9)
Гликированный гемоглобин, %	10,4(5,8;12,2) <sup>8</sup>	8,7 (5,0; 10,6) <sup>8</sup>	10,2 (8,8;12,8) <sup>8*</sup>	11,1 (9,9;11,9) <sup>8*</sup>	9,6 (6,9; 10,1) <sup>8</sup>	10,8 (9,29;13) <sup>8*</sup>	8,9 (7,0;9,9) <sup>8</sup>	4,9(4,1; 5,7)
ОХС, ммоль/л	4,8 (4,4; 5,6)	5,2 (4,1; 5,8)	6,3 (5,4; 6,9) <sup>8</sup>	6,3 (5,7;7,2) <sup>8</sup>	6,2 (5,3; 6,9) <sup>8</sup>	5,7 (4,9;6,8) <sup>8</sup>	5,7 (5,1; 6,3) <sup>8</sup>	4,9 (4,4; 5,2)
ЛНП, ммоль/л	3,1 (2,4; 3,9) <sup>3,4</sup>	3,3 (2,4;3,9)	4,6 (3,8;5,8) <sup>1,8</sup>	4,9 (3,5; 6,7) <sup>1,8</sup>	4,6 (3,6; 5,3) <sup>8</sup>	3,5 (2,6; 4,3)	4,2 (3,5; 6,8) <sup>8</sup>	3,6 (3,3; 3,9)
ЛВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,6)	1,3 (1,1; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)	1,2 (1,1; 1,2)	1,4 (1,1; 1,3)	1,3 (0,9; 1,8)	1,4 (1,3; 1,5)	1,4 (1,2; 1,5)
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (0,99; 2,0)	1,8 (1,3; 2,3) <sup>8</sup>	1,8 (1,5; 2,1) <sup>8</sup>	1,7 (1,2; 2,5) <sup>8*</sup>	1,8(0,99; 2,0) <sup>8*</sup>	1,7 (1,3; 2,3) <sup>8</sup>	2,2 (1,5; 3,3) <sup>8*</sup>	1,2 (0,9; 1,3)

Примечание: верхний индекс — достоверность различий между группами  $p < 0,05$ , индекс со звездочкой —  $p < 0,001$ ; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое АД; ОХС — общий холестерин; ИМТ — индекс массы тела.

Особый вклад в развитие претромботического состояния при СД вносит снижение антитромботического эффекта инсулина, вследствие его дефицита ИР. Известен факт наличия рецепторов к инсулину на поверхности КП [7]. Прямых влияний на поступление глюкозы в КП инсулин не оказывает.

В исследованиях *in vitro* физиологические концентрации инсулина оказывают прямой ингибирующий эффект на ААКП здоровых людей, тогда как супрафизиологические концентрации гормона и наличие ИР увеличивают инсулин-опосредованную тромботическую активность [8]. Выявленная в настоящем



Примечание: Глиб+метф — комбинация: глибомет с метформином.

Рис. 1. Площадь под кривой агрегации в зависимости от проводимого лечения.

Таблица 2

Показатели агрегационной активности и гемокоагуляции в зависимости от проводимого лечения								
Показатель	I гр. Диета n=11	II гр. Метформин n=10	III гр. Глибенкламид n=27	IV гр. Гликлазид n=14	V гр. Метформин+ Глибенкламид n=32	VI гр. Инсулин n=38	VII гр. АСК (ДГК) n=15	ГК n=25
Биохимическая коагулограмма								
АЧТВ, с	25,3 (25;30) <sup>6,8</sup>	29,0 (26;32)	28,0 (25;32) <sup>8</sup>	33,0 (29;36)	30,0 (27;33)	28,3 (25;30) <sup>8</sup>	27,9 (26;33)	32,0 (29;37)
РФМК, мг/дл	4,0 (4,0;4,5)	4,5 (4,5;6,0) <sup>8</sup>	4,0 (4,0;4,5)	4,8 (4,0;6,8) <sup>8</sup>	4,5 (4,0;6,0) <sup>8</sup>	4,5 (4,0;5,5) <sup>8</sup>	4,0 (4,0;4,5)	4,0 (4,0;4,2)
Общий ФГ, г/л	3,8 (3,6;4,0)	4,3 (3,8;4,5) <sup>8</sup>	4,3 (4,0;4,7) <sup>8</sup>	4,5 (3,5;5,4) <sup>8</sup>	4,5 (3,9;5,4) <sup>8</sup>	4,6 (4,0;5,6) <sup>8</sup>	4,1 (3,5;4,6)	3,7 (3,6;3,9)
Агрегатограмма								
Степень агрегации, %	43,9 (33;59) <sup>7,8</sup>	46,3 (28; 50) <sup>7,8</sup>	46,0 (22;55) <sup>4,7,8</sup>	20,5 (8;27) <sup>3,5*6</sup>	55,4 (37;60) <sup>4*7*8*</sup>	40,9 (31;59) <sup>4,7*8</sup>	13,3 (3,8;14) <sup>1,2,3*5*6*8</sup>	21,1 (17; 36)
Скорость, %/мин	50,8 (36;64) <sup>4,7*8</sup>	50 (31; 56) <sup>4,7,8</sup>	44,2 (19; 54) <sup>7,8</sup>	22,0 (14; 29) <sup>1,2,5</sup>	51,3 (25;59) <sup>47*8</sup>	40,0 (27; 52) <sup>7</sup>	18,2 (6; 26) <sup>1*2,3,5*6</sup>	25,4 (13; 39)
Число случаев дезагрегации	5	9	8	11	8	16	12	20 (80 %)
$\chi^2$ по отношению к контролю	4,3 (p=0,04)	0,5 (p=0,47)	13,3 (p<0,001)	0,01 (p=0,9)	16,2 (p<0,000)	11,1 (p=0,004)	0 (p>0,05)	

Примечание: верхний индекс — достоверность различий между группами p<0,05, индекс со звездочкой — p<0,001.

исследовании высокая ААКП у пациентов, находящихся на инсулинотерапии, может быть связана с уменьшением числа или дисфункцией тромбоцитарного инсулинового рецептора с изменениями в молекулярных механизмах передачи внутриклеточного сигнала.

Нормализующие эффекты производных сульфонилмочевины на тромбоцитарный гемостаз достаточно подробно освещены в многочисленных работах [9,10]. Механизм действия препаратов данного класса связывают с влиянием на обмен арахидоновой кислоты, однако не все исследователи подтверждают антиагрегационный эффект глибенкламида. В отличие от глибенкламида, гликлазид способствует снижению адгезии к коллагену, проявляет отчетливые антиагрегационные свойства, сопоставимые с АСК [10]. Выявленные антиагрегационные эффекты гликлазида и их отсутствие у глибенкламида, совпадают с литературными сведениями и могут быть объяснимы наличием у гликлазида антиокислительных свойств, усиливающих класс-специфическое простаглицлин/тромбоксановое соотношение [10]. Способность гликлазида к восстановлению фибринолитической активности сосудистого эндотелия, изменению поверхностной экспрессии эндотелиальных молекул адгезии позволяет отнести этому препарату одно из ведущих мест в профилактике претромботических состояний [11].

Выявленное в UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [12] 40 % снижение ССО у пациентов с СД-2 при наличии избыточного веса, способствовало принятию международным сообществом решения о приоритетном назначении метформина в дебюте диагностики СД [13]. В этой связи, нежиданно

данном явилось обнаружение в настоящем исследовании высокой ААКП у пациентов, избирательно принимающих метформин. Сочетанное же использование распространенной в клинической практике комбинации метформина с глибенкламидом обладало аддитивным эффектом в отношении тромбоцитарной активности. Полученные данные не совпадают с литературными сведениями о потенциально благоприятном воздействии метформина на КП [14]. Изложенные по итогам работы факты свидетельствуют о необходимости гемостатического контроля и соответствующей его коррекции при назначении и проведении высокоэффективной сахароснижающей, но не обладающей антитромбоцитарным эффектом комбинации. Собственные результаты получены на ограниченном числе наблюдений и нуждаются в дальнейшем изучении.

### Заключение

Активация тромбоцитарного гемостаза с усилением прокоагуляционной активности наблюдается у больных СД-2, в т.ч. на ранних стадиях заболевания в отсутствие гипогликемической терапии. Использование сахароснижающих препаратов различных классов сопровождается разнонаправленными влияниями на агрегационную функцию тромбоцитов. Антитромбоцитарный эффект гликлазида сопоставим с влиянием АСК. Метформин, инсулин, глибенкламид и комбинация глибенкламида с метформином антиагрегационными эффектами не обладает. В случае назначения глибенкламида и инсулина гиперагрегация сочетается с достоверным укорочением АЧТВ. Различия в гемостатической активности сахароснижающих препаратов делают необходимым учет этих данных в процессе индивидуализации лечения у пациентов с СД-2.

## **Литература**

1. Carr ME Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001; 15: 44–54.
2. Michelson AD Platelets (Second Edition). Academic press 2007; 629–713.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Издание четвертое). Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. Москва 2009; 103 с.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010; 33(Suppl. 1): 1–61.
5. Blomback M, Yoo G, Sinha R, et al. Modified Clotting Properties of Fibrinogen in the Presence of Acetylsalicylic Acid in a Purified System. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 531–5.
6. Mandal S, Sarode R. Hyperaggregation of platelets detected by whole blood platelet aggregometry in newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Patho* 1993; 100: 103–7.
7. Hajek AS, Joist G, Baker RK, et al. Demonstration of insulin receptor in human platelets. *J Clin Invest* 1979; 63: 1060–5.
8. Anfossi G, Mularoni EM, Burzacca, et al. Platelet resistance to nitrates in obesity and obese NIDDM, and normal platelet sensitivity to both insulin and nitrates in lean NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 121–6.
9. Siluk D, Kaliszan R, Haber P, et al. Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia* 2002; 45: 1034–7.
10. Fu ZZ, Yan T, Chen YJ, Quang Sang J. Thromboxane/prostacycline balance in type 2 diabetes: gliclazide effects. *Metabolism* 1992; 41: 33–5.
11. Iton M, Omi H, Okouchi M, et al. The mechanisms of inhibitory actions of gliclazide on neutrophils-endothelial cells adhesion and surface expression of endothelial adhesion molecules mediated by a high glucose concentrations. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 22–6.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
13. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*; 32: 11.
14. Gargulo P, Caccese D, Pignatelli P, et al. Metformin decreases platelet superoxide anion production in diabetic patients. *Diabetes Metabol Res Rev* 2002; 18: 156–9.

Поступила 04/02—2010