

Влияние терапии комбинацией метформина и фенофибрата на систему гемостаза у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе
Воротникова С.Ю.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Effect of combination therapy of metformin and fenofibrate on the hemostatic system in patients with impaired glucose tolerance
Vorotnikova S.Yu.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

DOI: 10.14341/OMET2013445-46

В ранее проведенных исследованиях было показано плеiotропное действие фенофибрата на систему гемостаза у пациентов со смешанной гиперхолестеринемией, изолированной гипертриглицеридемией, нарушенной толерантностью к глюкозе и СД2. Нет сомнения в том, что нарушения системы коагуляции и фибринолиза способствуют развитию и прогрессированию атеросклеротических сосудистых поражений и атеросклероз-ассоциированных заболеваний. Согласно эпидемиологическим данным, у пациентов с повышенными уровнями фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 значительно возрастает риск развития ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома, рестенозирования коронарных артерий после ангиопластики, легочной эмболии и стеноза сонных артерий, а также патологии периферического сосудистого русла.

Несмотря на значительное число исследований, посвященных метформину, ранее не отслеживалась способность последнего усиливать или ослаблять свойства фенофибрата в отношении системы гемостаза. В связи с этим, в Польше группа исследователей в ходе одностороннего слепого исследования изучила влияние высоких доз метформина (3 мг/сут) на антикоагулянтные эффекты фенофибрата. В качестве параметров для оценки кардиоваскулярного риска были выбраны активность VII фактора, фибриноген, фактор Фон Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена-1, их активация или возрастание концентрации определялись как маркер раннего развития или быстрого прогрессирования атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

В исследование включались только пациенты с изолированной нарушенной толерантностью к глюкозе (глюкоза натощак менее 100 мг/дл, глюкоза после проведения орального глюкозотолерантного теста в пределах 140–200 мг/дл). Критериями отбора также служили нормальные показатели липидного профиля (общий холестерин менее 200 мг/мл, ЛПНП менее 130 мг/дл, триглицериды менее 150 мг/дл, включая больных, находящихся на диетотерапии или терапии постоянными дозами фенофибрата в течение 6 месяцев, назначен-

ными по поводу ранее диагностированных дислипидемии или гипертриглицеридемии). Критериями исключения являлись: наличие острого или хронического воспалительного процесса, артериальная гипертензия 2–3 степени, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда или инсульт в последние 6 месяцев, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, патология щитовидной железы, хронический панкреатит, нарушения функций почек и печени, нефротический синдром и ИМТ более 35 кг/м².

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая получала метформин, вторая – плацебо. Фенофибрат назначался однократно в сутки (200 мг микронизированный фенофибрат), доза в течение всего периода исследования не менялась, метформин (3 г в сутки) и плацебо – трижды в день. Исходно и по окончании лечения проводился забор венозной крови для анализа липидного профиля, уровня глюкозы и инсулина.

В результате исследования было показано, что на фоне 12-недельного периода приема метформина в сравнении с плацебо отмечено снижение постпрандиального уровня глюкозы, уровня свободных жирных кислот, индекса инсулинорезистентности, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена-1. Более того, в группе пациентов, получающих метформин, наблюдалась тенденция к повышению МНО, снижению уровня фактора Виллебранда, активности VII фактора, а также удлинению частичного тромбопластинового времени. При этом в группе пациентов, получающих комплексную терапию (метформин+фенофибрат), данные эффекты были выражены сильнее.

Кроме того, при анализе лабораторных показателей до лечения были выявлены корреляционные связи между параметрами гемостаза и индексом инсулинорезистентности, а также параметрами гемостаза и уровнем свободных жирных кислот. Влияние метформина на МНО, частичное тромбопластиновое время, фибриноген, ингибитор активатора плазминогена-1, VII фактор свертывания и фактор Виллебранда также коррелировало с его эффектом на индекс инсулинорезистентности и уровень свободных жирных кислот.

Наличие корреляционной связи между рядом параметров гемостаза и углеводного обмена указывает на патологические изменения системы коагуляции и фибринолиза у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Ученые предположили, что данный патологический механизм реализуется посредством нарушения действия инсулина и инсулинорезистентности. В связи с этим, влияние комбинированной терапии на систему гемостаза может быть объяснено улучшением чувствительности к инсулину.

В данном исследовании, эффект комбинации метформина с фенофибратом носил умеренный характер, а наиболее значимые изменения касались уровней фибриногена и ингибитора активатора плазминогена-1. Однако, следует подчеркнуть,

что эффективность вышеуказанной комбинированной терапии сопоставима с эффектом длительной изолированной терапией фенофибратом, при которой доказан мощный многофакторный эффект на систему гемостаза у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Учитывая высокий вклад гемостатических факторов в развитие сосудистых заболеваний, дополнительное к фенофибрату назначение высоких доз метформина потенциально может оказывать определенный положительный эффект на снижение риска сосудистых осложнений.

Таким образом, исследование показало, что применение больших доз метформина в сочетании с фенофибратом у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе оказывает значимый эффект как на углеводный обмен, так и на систему гемостаза.

Реферат по материалам статьи

Krysiak R, Gdula-Dymek A, Okopień B. Effect of metformin on selected parameters of hemostasis in fenofibrate-treated patients with impaired glucose tolerance. *Pharmacol Rep.* 2013;65 (1): 208-13.