

Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп в аспекте профилактики ангиопатий

Г.Г. Петрик*, С.А. Павлищук

Кубанский государственный медицинский университет. Краснодар, Россия

Hemostasis effects of various glucose-lowering medications and angiopathy prevention

G.G. Petrik*, S.A. Pavlishchuk

Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia

Цель. Оценить гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов (ССП) различных групп (гр.) (производные сульфонилмочевины, бигуаниды, инсулин) в аспекте прогрессирования микро- и макроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) за 5-летний период.

Материал и методы. В исследование включены 72 пациента с СД-2 (47 женщин и 25 мужчин, медиана возраста — 54,0 (49,0; 59,0) лет с длительностью заболевания — 4,0 (0,5; 8,0) года на протяжении 5 лет осуществляющих постоянный прием одного из ССП: глибенкламид, гликлазид, метформин, инсулин или комбинацию глибенкламида + метформина.

Результаты. ССП различных гр. обладают неоднотипными влияниями на тромбоцитарную активность. У получающих гликлазид отмечено снижение интенсивности агрегационной активности по отношению к принимающим глибенкламид и инсулин. В гр. метформина агрегационная активность и способность тромбоцитов к дезагрегации достоверно не различаются с использующими гликлазид. При этом выраженность прогрессирования ангиопатий при СД-2 за 5-летний период зависит от ССП — формирование микроангиопатий минимально выражено у пациентов, принимающих метформин, максимально — на фоне приема глибенкламида. Наименьшая интенсивность прогрессирования макрососудистых поражений отмечена у получающих метформин и гликлазид, наибольшая — глибенкламид.

Заключение. Компенсация параметров углеводного и липидного обменов не является единственным условием предотвращения сосудистых поражений. В основе профилактики ангиопатий должно лежать комплексное воздействие, направленное на поддержание полного метаболического и гемостазиологического балансов. Наличие протективных эффектов у метформина в отношении микро- и макроангиопатий, а у гликлазида в отношении формирования макрососудистых нарушений и отсутствие таковых у глибенкламида определяет необходимость учета плейотропных эффектов ССП.

Ключевые слова: диабетические ангиопатии, гемостаз, глибенкламид, гликлазид, инсулин, метформин.

Aim. To assess hemostasis effects of various glucose-lowering medications (GLM), such as sulphanilamides, biguanides, and insulin, in regard to micro- and microangiopathy progression over 5 years in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 72 patients with DM-2 (47 women, 25 men; median age 54,0 years (49,0-59,0 years); mean DM-2 duration 4,0 years (0,5-8,0 years)), receiving one of the following GLMs for 5 years: glibenclamide, gliclazide, metformin, insulin, or the combination of glibenclamide and metformin.

Results. Various GLMs had different effects on platelet activity. In the gliclazide group, aggregant activity was decreased, compared to the glibenclamide and insulin groups. In the metformin group, aggregant activity and platelet disaggregation were similar to that in the gliclazide group. The microangiopathy progression over 5 years was related to GLM therapy, being minimal in the DM-2 patients receiving metformin, and maximal among participants administered glibenclamide. The microangiopathy progression was minimal in the metformin and gliclazide groups, and maximal — in the glibenclamide group.

Conclusion. Carbohydrate and lipid metabolism compensation is not the only condition of angiopathy prevention. The latter should be based on the complex intervention, aimed at the complete metabolic compensation and

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: pgg@mail.ru

Тел.: 8-918-011-48-36,

(8612) 52-73-93, 55-40-09.

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

hemostasis balance. The need for taking pleiotropic activity of specific agents into consideration when choosing GLM therapy is emphasized by protective effects of metformin (micro- and microangiopathy prevention) and gliclazide (microangiopathy prevention), but not glibenclamide.

Key words: Diabetic angiopathy, hemostasis, glibenclamide, gliclazide, insulin, metformin.

Современная концепция фармакологической коррекции сахарного диабета 2 типа (СД-2), базируется на представлении о возможности изменения клинической манифестации СД-2 и снижения риска сосудистых осложнений посредством устранения углеводного и липидного дисбалансов. Между тем, сопоставление влияний различных терапевтических стратегий на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и смертность больных СД-2 [1-3] обнаружило способность интенсивного контроля гликемии по сравнению со стандартным лечением достоверно снижать риск микрососудистых осложнений, но не макрососудистых событий и сердечно-сосудистой смерти на 5-6 годах терапии. Полученные в недавно завершившейся гиполлипидемической части исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [4] результаты не подтверждают обоснованность сочетанной терапии фенофибратом и симвастатином с целью снижения риска развития ССЗ у большинства больных СД-2. Отсутствие достоверного снижения макрососудистого риска при строгом гликемическом и липидемическом контроле в названных исследованиях может быть связано с присущим СД широким спектром трансформирующих влияний не только метаболического, но гемостазиологического плана [5,6]. Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка гемостазиологических эффектов сахароснижающих препаратов (ССП) различных групп (гр.): производные сульфонилмочевины, бигуаниды, инсулин, в аспекте прогрессирования микро- и макроангиопатий у пациентов с СД-2 за 5-летний период.

Материал и методы

В исследование включены 72 пациента с СД 2 (47 женщин и 25 мужчин, медиана возраста — 54,0 (49,0; 59,0) лет с длительностью заболевания — 4,0 (0,5; 8,0) года, не получающих гиполлипидемическую, антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию. Формирование гр. осуществляли в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии (ССТ) при условии, что продолжительность использования перорального ССП или инсулина к началу исследования превысила 3 мес. и сохранялась на протяжении последующих 5 лет. В I гр. вошли пациенты, принимающие только метформин 1018 ± 425 мг/сут., во II и III - производные сульфонилмочевины — гlibенкламид $10 \pm 3,7$ мг/сут. и гликлазид 70 ± 25 мг/сут., в IV — метформин (400 мг) + гlibенкламид (2,5 мг) — 3 ± 1 табл./сут., в V гр. — инсулинотерапия 48 ± 18 Ед/с. Длительность наблюдения за пациентами составила 5 лет. Наличие и определение выраженности ангиопатий осуществляли в соответствии с рекомендациями ФГУ ЭНЦ [7]. В процессе анализа макрососудистых поражений верифицировали наличие ишемической

болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной недостаточности, хронических облитерирующих поражений сосудов нижних конечностей. В подавляющем большинстве случаев выраженность микроангиопатий не превышала вторую стадию (стд). Клиническая характеристика обследуемого контингента представлена в таблице 1.

Гемограмму и суточную протеинурию (ПУ₂₄) исследовали на анализаторе ADVIA 1200 (Bayer); биохимические показатели, в т.ч. общий холестерин (ОХС) и в составе липопротеидов отдельных классов — низкой плотности (ХС ЛНП), высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), гликированный гемоглобин (HbA1c) на ADVIA 1650 (Bayer), разгон белковых фракций осуществляли электрофоретическим методом на приборе HYDRASIS (Sebia, Франция), микроальбуминурию (МАУ) исследовали на мочеовом анализаторе Clintek status (Bayer) и при помощи Micral-test (Roche). 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 с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), содержание фибриногена. 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 выполнен с использованием пакета программ STATISTICA (StatSoft, 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 выявления связей между сопоставляемыми показателями использовалась статистика гамма. При оценке достоверности различий между двумя гр. в случае количественных показателей применяли ранговый критерий Манна-Уитни, множественное сравнение гр. осуществлялось методом Краскела-Уоллиса. Взаимосвязи между качественными переменными исследовали с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона). Кумулятивную долю выживших в зависимости от проводимой терапии рассчитывали методом множительных оценок Каплана-Мейера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Анализ прогрессирования ангиопатий в зависимости от проводимой ССТ обнаружил наименьшее прогрессирование микроангиопатий в гр. пациентов, принимающих метформин, наибольшее — гlibенкламид ($\chi^2=12,4$ $p<0,001$ при сопоставлении скорости формирования ретинопатии

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых контингентов в зависимости от характера лечения, Ме (25; 75)

Показатель	I гр. Метформин n=8	II гр. Глибенкламид n=15	III гр. Гликлазид n=14	IV гр. Метформин+ Глибенкламид n=12	V гр. Инсулин n=23
Возраст, годы	53 (46,0;56,0)	56 (53; 60)	52 (46;57)	57 (53; 66)	54 (49; 60)
Женский пол	6	10	10	9	15
Стаж болезни, годы	4,0 (0,8; 7,0)	6,0 (2; 9,0)	3,5 (0,5; 5,0)	7,0 (3,0; 12,0)	4,5 (0,8; 7,0)
ИМТ, кг/м ²	33 (31;36)	29 (28; 31)	28 (24; 32)	30 (28;34)	30 (25; 32)
Диабетическая нефропатия					
Нет	5/1	5/3	7/4	3/1	7/4
I std.	2/1	7/2	6/-	6/4	13/2
II std.	1/1	2/0	1/-	3/1	3/2
III std.	-/-	1/1	-/-	-/-	-/-
Ангиоретинопатия					
нет	4/1	2/-	4/2	2/-	3/2
I std.	2/-	9/8	9/2	5/4	14/5
II std.	2/-	3/-	1/1	4/1	6/2
III std.	-/-	1/1	-/-	1/1	-/-
Стенокардия					
Случаев исходно	1	4	3	3	5
Повышение ФК или новых случаев через 5 лет	2	6	3	6	5
Перенесенный ИМ	-	2	-	1	-
Случаев исходно	-	2	-	4	1
Новых случаев через 5 лет	-	2	-	-	-
Ампутаций н/конечностей через 5 лет	-	-	-	-	-

Примечание: число случаев: исходно/утяжелений; ИМТ — индекс массы тела; std — стадия.

и $\chi^2=5,32$ $p<0,05$ — нефропатии по отношению к метформину). Скорость прогрессирования микро-сосудистых поражений у пациентов, принимающих гликлазид, инсулин, глибомет и комбинации инсулина с глибенкламидом занимала промежуточный характер и значимых различий с гр., использующими метформин и глибенкламид, не обнаружила. При этом корреляционные связи в парах прогрессирование микроангиопатий — параметры метаболизма и гемостаза в гр. метформина отсутствовали, тогда как у принимающих глибенкламид имелись тесные связи между прогрессированием ретинопатии и АЧТВ, числом тромбоцитов, показателем тромбозита, способностью к дезагрегации ($r=-0,59$ $p=0,03$; $r=0,66$ $p=0,01$; $r=0,59$ $p=0,03$;

$r=1,0$ $p=0,03$ соответственно), нефропатии с АЧТВ ($r=-0,54$ $p=0,04$), параметрами агрегации (площадь — $r=0,68$ $p=0,01$; степень — $r=0,54$ $p=0,04$; скорость агрегации — $r=0,82$ $p<0,001$, дезагрегация — $r=1,0$ $p=0,01$; интенсивность реакций выброса — $r=0,65$ $p=0,03$).

Прогрессирование нелетальных макрососудистых поражений значимо ниже у пациентов принимающих метформин, гликлазид и инсулин по сравнению с использующими глибенкламид, а также фиксированное сочетание глибенкламида с метформином (таблица 2).

Анализ летальных исходов в зависимости от фармакотерапии выявил, что из 8 смертей, произошедших за 5-летний период — 5 пациентов

Таблица 2

Значимость различий 5-летнего прогрессирования макрососудистых поражений в зависимости от характера ССТ (χ^2 Пирсона)

	Метформин	Гликлазид	Инсулин	Глибенкламид	Глибенкламид+метформин
Метформин	-	$p>0,05$	$p>0,05$	$\chi^2=3,8$ $p<0,05$	$\chi^2=6,8$ $p<0,01$
Гликлазид	$p>0,05$	-	$p>0,05$	$\chi^2=6,0$ $p<0,05$	$\chi^2=11,0$ $p<0,001$
Инсулин	$p>0,05$	$p>0,05$	-	$\chi^2=6,2$ $p<0,05$	$\chi^2=10,3$ $p<0,01$
Глибенкламид	$\chi^2=3,8$ $p<0,05$	$\chi^2=6,0$ $p<0,05$	$\chi^2=6,2$ $p<0,05$	-	$p>0,05$
Глибенкламид+метформин	$\chi^2=6,8$ $p<0,01$	$\chi^2=11,0$ $p<0,001$	$\chi^2=10,3$ $p<0,01$	$p>0,05$	-

Таблица 3

Биохимические параметры обследуемых контингентов в зависимости от характера лечения, Ме (25; 75)

Показатель	I гр. Метформин n=8	II гр. Глибенкламид n=15	III гр. Гликлазид n=14	IV гр. Метформин+ Глибенкламид n=12	V гр. Инсулин n=23
Биохимические показатели					
Глюкоза, ммоль/л	6,8 (6,5;8,6)	8,1 (7,4;10,3)	7,8 (6,7;9,0)	8,6 (8,0;9,8)	9,0 (7,4;11,8)
HbA1c, %	10,5 (7,4;10,7)	11,8 (10,0; 13,5)	11,1 (9,9;11,9)	9,7 (9,6;12,4)	12,0 (10,1; 14,4)
ОХС, ммоль/л	5,5 (4,2; 6,7)	6,7 (5,6; 8,3)	6,3 (5,7; 7,2)	6,7 (6,2;7,4)	5,6 (5,0; 6,7)
ЛНП, ммоль/л	4,2 (2,9; 5,7)	5,0 (4,6;6,5)	4,9 (3,5;6,7)	4,8 (3,9; 5,8)	3,8 (2,6; 5,9)
ЛВП, ммоль/л	1,2 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,2)	1,3 (1,1; 1,4)	1,1 (0,9; 1,5)
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,0; 2,1)	2,0 (1,8; 2,7)	1,8 (1,2; 2,5)	2,0 (1,4; 2,4)	1,8 (1,3; 2,9)
Коагулограмма					
АЧТВ, с	29,4 (27,5; 34,9)	31,0 (27,0; 37,0)	33,5 (29,1; 35,8)	34,0 (28,4; 37,0)	29,8 (28,4; 33,3)
Фибриноген, г/л	4,2 (3,9; 5,4)	4,2 (4,0; 5,3)	4,5 (3,5; 5,4)	5,0 (4,0; 6,4)	4,3 (4,0; 5,0)
РФМК, мг/дл	4,3 (4,0; 4,5)	4,3(4,0; 5,5)	4,8 (4,0; 6,8)	4,8 (4,0; 6,0)	4,0 (4,0; 5,5)
МНО	0,9 (0,8; 0,9)	0,8 (0,8; 0,9)	0,9 (0,8; 0,9)	0,9 (0,9; 0,9)	1,0 (0,9; 1,0)

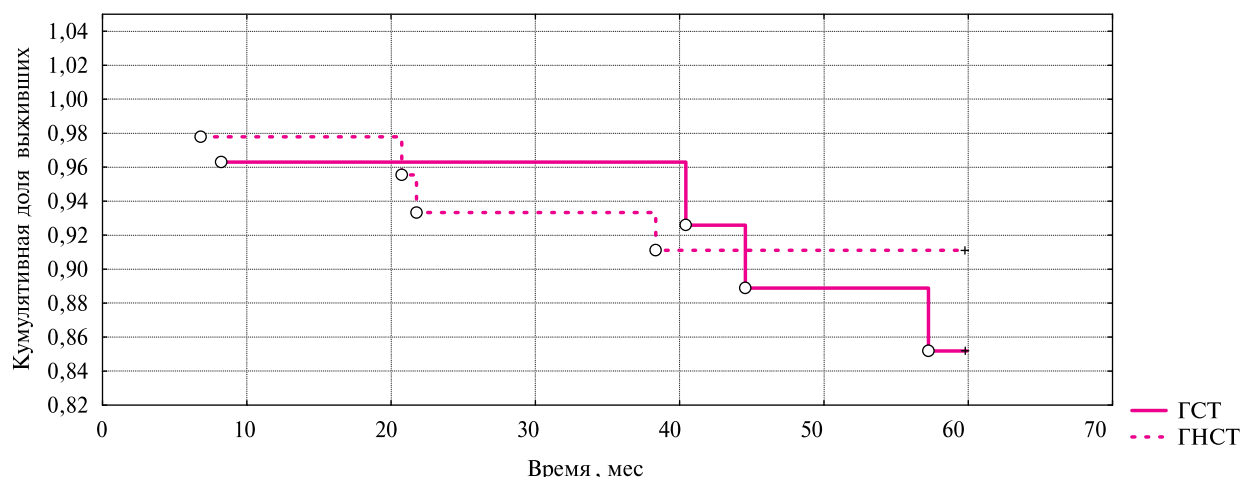
Примечание: МНО — международное, нормализованное отношение.

получали глибенкламид-содержащую терапию, 3 смерти зарегистрировано в гр. инсулина (рисунок 1).

Среди получавших метформин и гликлазид в настоящем исследовании смертей не было.

Сопоставление биохимических и гемостазиологических параметров значимых различий в показателях метаболизма и коагуляционного гемостаза в анализируемых гр. не выявило (таблица 3). В тромбоцитарных характеристиках у принимающих таблетированные ССП имелись существенные особенности. В гр. получающих гликлазид (таблица 4) отмечено снижение интенсивности агрегационной активности по отношению к принимающим глибенкламид, инсулин, глибенкламид с метформином, а число случаев дезагрегации было сопоставимо с гр. здоровых ($\chi^2=0,01$ $p=0,09$). В гр. метформина агрегационная активность и способность к дезагрегации кровяных пластинок достоверно не различалась с пациентами принимающими гликлазид ($\chi^2=0,04$

$p>0,05$). По данным корреляционного анализа кооперации между прогрессированием макросудистых поражений и параметрами гемостаза у пациентов, принимающих метформин и гликлазид, не обнаружены. В гр. принимающих глибенкламид прогрессирование нелетальных макроангиопатий обнаружило тесные кооперации прямой направленности — с концентрацией ХС ЛНП ($r=0,56$ $p=0,04$), Кр ($r=0,79$ $p=0,005$) и обратные — с концентрацией альбумина ($r=-0,59$ $p=0,03$), показателем тромбокрита ($r=-0,64$ $p=0,01$), средним объемом тромбоцитов ($r=-0,81$ $p=0,000$). В гр. принимающих фиксированную комбинацию глибенкламид+метформин прогрессирование макроангиопатий коррелировало с концентрацией ХС ЛВП ($r=-0,68$ $p=0,03$), концентрацией общего белка ($r=0,93$ $p=0,004$), α_1 -глобулинов ($r=0,64$ $p=0,04$), АЧТВ ($r=0,71$ $p=0,009$), числом кровяных пластинок ($r=-0,60$ $p=0,05$) и скоростью агрегации ($r=-0,60$ $p=0,05$).



Примечание: ГНС — глибенкламид-несодержащая терапия, ГСТ — глибенкламид-содержащая терапия.

Рис. 1 Кумулятивная доля выживших (кривые Каплан-Мейера) в зависимости от проводимой ССТ.

Таблица 4

Агрегационная активность кровяных пластинок при СД-2 в зависимости от характера лечения, Ме (25; 75)

Показатель	I гр. Метформин n=8	II гр. Глибенкламид n=15	III гр. Гликлазид n=14	IV гр. Метформин+ Глибенкламид n=12	V гр. Инсулин n=23
Площадь, см ²	22,9 (9,8; 29,5)	32,5 (23; 42)3	9,9 (6,2;19,0)2,4,5	21,7 (16,5; 46,5)3	26,0 (20,0; 39,6)3
Ст. агрегации, %	31,6 (16,9;43,2)	33,2 (19,7; 60,9)3	20,5 (8,7;27,4)2,4,5	36,3 (23,2; 58,6)3	34,2 (17,3;44,3)3
Ск. за 30 сек %/мин	37,8 (23,0; 48,5)3	24,8 (16,0; 44,2)	22,0 (14,4;28,8)1	25,2 (19,2; 50,4)	29,8 (18,2;39,6)
Число случаев деагрегации и межгрупповые различия	6 χ^2 1-2 =6,7 p<0,01 χ^2 1-3 =0,04 p>0,05 χ^2 1-4 =6,8 p<0,01 χ^2 1-5 =3,12 p>0,05	3 χ^2 2-3 =10,5 p<0,001 χ^2 2-4 =0,64 p>0,05 χ^2 2-5 =1,67 p>0,05	11 χ^2 3-4 =7,2 p<0,01 χ^2 3-5 =5,29 p<0,05	3 χ^2 4-5 =0,67 p>0,05	9

Обсуждение

Согласно полученным данным выраженность прогрессирования ангиопатий при СД-2 зависит от характера проводимой фармакотерапии и наличия плеiotропных эффектов используемых препаратов. Наименьшая выраженность прогрессирования микро- и макрососудистых поражений отмечена у пациентов, принимающих метформин, что может быть связано не только со специфическим влиянием по преодолению инсулинорезистентности (ИР) посредством увеличения синтеза глюкозных транспортеров в клетке и способностью к снижению интенсивности неферментативного гликозилирования, но и гиполипидемическим, антиокислительным и антифибринолитическим эффектами [8-11]. Согласно данным препарат существенно не влияет на первую фазу агрегации тромбоцитов, но восстанавливает способность пластинок к деагрегации. Такое сочетание свидетельствует о предупреждающем реакцию пластинкового выброса действии метформина. Стабильность у принимающих метформин первой фазы агрегации можно расценить как сохранность эндотелиально-поддерживающей функции кровяных пластинок. Протективные макроангиопатические свойства продемонстрировал гликлазид. Данный эффект описан в литературе и может быть связан с наличием антиагрегационных и фибринолитических свойств, кроме того имеются сведения о его способности предотвращать эндотелиальную дисфункцию и пристеночное тромбообразование [12-14]. Согласно имеющимся литературным сведениям и опубликованным ранее данным [12,15] гликлазид действует на агрегационную активность

подобно ацетилсалициловой кислоте: достоверно снижает ст, скорость и интегральный показатель — площадь агрегации. При этом так же как метформин сохраняет способность к деагрегации. Вероятно, именно этот эффект обеспечивает протективные свойства гликлазида в отношении макроангиопатий. Среди пациентов использующих глибенкламид, расценивающийся как “золотой стандарт” ССТ, отмечен максимальный риск не только микро- и макрососудистых поражений, но и наибольшее число летальных исходов. Согласно литературным сведениям глибенкламид не влияет на параметры липидного обмена, а по отдельным публикациям нарушает липидный состав крови [16]. По результатам исследования глибенкламид не влияет на процессы агрегации, но максимально по отношению к действию других исследуемых препаратов уменьшает процесс деагрегации не только при монотерапии, но и ее сочетании с метформином.

Заключение

Компенсация параметров углеводного и липидного обменов не является единственным условием предотвращения развития микро- и макрососудистых поражений. В основе профилактики ангиопатий должно лежать комплексное воздействие, направленное на нормализацию всех измененных параметров метаболизма и гемостаза. Наличие протективных эффектов у метформина в отношении микро- и макроангиопатий, а у гликлазида в отношении формирования макрососудистых нарушений и отсутствие таковых у глибенкламида определяет необходимость учета плеiotропных эффектов при ССТ.

Литература

1. The ADVANCE Collaborative Group. Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
3. William D, Abaira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
4. ACCORD Study Group. Effect of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-74.
5. Erem C, Nacihasano lu A, Celik S, et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract* 2005; 14: 22-30.
6. Michelson A. Platelets. Second Edition. Academic Press 2007: 697-713.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Издание четвертое) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Москва 2009; 103 с.
8. Недосугова Л.В., Ланкин В.З., Резник С.М. и др. Влияние метформина на выраженность окислительного стресса у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Пробл эндокринологии* 2007; 1: 3-7.
9. Hundal HS, Ramlal T, Reyes R, et al. Cellular mechanism of metformin action involves glucosetransporter translocation from an intracellular pool to the plasma membrane in L6 muscle cells. *Endocrinol* 1992; 131:1165-73.
10. Tanaka Y, Imamoto H, Onuma T. Inhibitory effect of metformin on formation of advanced glycation end products. *Curr Ther Res* 1997; 58: 693-7.
11. Gin H, Roudaut MF, Vergnot V, et al. Effect of metformin on fibrinolytic parameters in insulin-treated, type 2 diabetic patients. *Diab & Metabol* 2003; 29: 505-8.
12. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М.: Медицина 2005; 168-72.
13. Vallejo S, Angulo J, Peiry C, et al. Correction of glycosylated oxyhaemoglobin-induced impairment of endothelium-dependent vasodilatation by gliclazide. *J Diab Complic* 2000; 14: 207-14.
14. 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 Diab Complic* 2003; 17: 22-6.
15. Петрик Г.Г., Павлищук С.А. Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп при сахарном диабете 2 типа. *Кардиоваск тер профил* 2010; 2: 48-53.
16. Максумова М.А., Сабенин И.А., Балаболкин М.И., Орехов Н.А. Атерогенные свойства пероральных сахароснижающих препаратов — производных сульфонилмочевины. *Пробл эндокринологии* 1994; 3: 8-10.

Поступила 14/02-2011