

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МЕТФОРМІНУ: ВПЛИВ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ПРОФІЛЬ ТА ВАЗОАКТИВНИЙ ПУЛ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Ковальова О. М., Демиденко Г. В., Амбросова Т. М.

Харківський національний медичний університет

Гіпертонічна хвороба (ГХ) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу є одними з найголовніших проблем медицини і належать до захворювань, які найчастіше стають причиною ранньої інвалідності і летальності серед населення практично у всіх країнах світу. Патогенез судинних ускладнень ЦД 2 типу у хворих із коморбідним станом є й досі дискусійним питанням. Важливу роль у розвитку ангіопатій при співіснуванні ГХ та ЦД 2 типу відводять дисфункції ендотелію та порушенню регуляції судинного тонусу. Ендотеліальні клітини утворюють важливий «орган» — ендотелій, площею більше 100 м², що реагує на зміни об'єму та швидкості кровообігу, вазоконстрикцію та релаксацію, біоактивність медіаторів, що циркулюють в крові, насамперед трансмітерів запалення (про- та протизапальні цитокіни), виділяє регулятори росту і вазоактивні речовини, такі як оксид азоту, простагландини, тромбоксан, ендотелін та інші. Особливу увагу привертає оксид азоту (NO) — вільний радикал, що викликає ендотеліозалежну вазорелаксацію, бере участь в інгібуванні агрегації тромбоцитів, адгезії лейкоцитів до ендотелію та проліферації гладеньком'язових клітин судинної стінки.

В патогенезі діабетичних ангіопатій центральне місце посідає хронічна гіперглікемія, і досягнення компенсації вуглеводного обміну залишається найбільш важливим у профілактиці прогресування ускладнень ЦД. Залишається безліч питань щодо ролі вазоактивного пулу оксиду азоту, механізмів його впливу на формування і розвиток макро- й мікроангіопатії у хворих з ГХ та ЦД 2 типу.

Метформін, представник класу бігуанідів, рекомендований Американською діабетичною асоціацією та Європейською асоціацією з вивчення ЦД як препарат першої лінії вибору для хворих з ЦД 2 типу. Доведена його ефективність при лікуванні станів, що супроводжуються інсулінорезистентністю (ІР) [1].

Сьогодні серед механізмів патогенезу ангіопатій, на які впливає метформін, крім гіперглікемії, інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, виділяють також дисфункцію ендотелію, оксидативний стрес, порушення коагуляції, глікіювання білків, дисліпідемію і прозапальний стан [2].

Метою даного дослідження було вивчення впливу метформіну на вазоактивний пул оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено динамічне обстеження 20 хворих на ГХ II стадії 1–3 ступеня із супутнім ЦД 2 типу (основна група), 48 хворих ГХ II стадії 1–3 ступеня (група порівняння). Контрольну групу склали 10 здорових волонтерів, співставлених за статтю та віком.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня ГХ проведено згідно з критеріями, рекомендованими Європейським товариством гіпертензії (ESH) та Європейським товариством кардіологів (ESC) [3]. Верифікація діагнозу ЦД проводилась згідно діагностичних критеріїв ВООЗ 1999 року. Наявність і ступінь ожиріння оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ).

Для оцінки стану вуглеводного обміну в сироватці крові, узятій натщесерце, визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом. Пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ) проводили після нічного голодування. Під час тесту здійснювали забір крові із кубітальної вени натще та через 120 хвилин після стандартного перорального навантаження 75 г глюкози, розчиненої у 200 мл води. Хворим на ЦД 2 типу ПГТТ не проводили.

Інсулінорезистентність оцінювали за допомогою гомеостатичної моделі визначення або критерію НОМА (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance), її вважали доведеною за показників НОМА $> 2,77$. Визначали також індекси QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) [4] та Caro [5].

Вазоактивний пул оксиду азоту оцінювався на підставі дослідження рівнів eNOS, iNOS та метаболітів (нитрату, нітриту, нітрозотіолу) біохімічним методом [6].

Лікування метформіном «Сіофор» (Berlin Chemie AG) хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу проводилось протягом трьох місяців. Доза метформіну добиралась шляхом титрування під контролем лабораторних показників вуглеводного обміну до досягнення оптимальної (850–1500 мг на добу). Базова терапія всіх хворих з ГХ складалась із призначення інгібіторів АПФ та/або кардіоселективних бета-блокаторів.

Усі дані, що були отримані в результаті дослідження, оброблені за допомогою пакету статистичної обробки даних «Statistica», версія 6.0. з використанням параметричних та непараметричних методів аналізу. Перевірка на нормальність розподілу даних в аналізованій вибірці та підбір характеру розподілу здійснювався на підставі візуальної оцінки категоризованих гістограм, тестів Колмогорова-Смірнова, Ліллієфорса та Шапіро-Вілкса. Статистична обробка даних проводилась з використанням методу ANOVA. Для порівняння кількісних параметрів у двох зв'язаних вибірках був застосований Wilcoxon Matched Pairs Test. Розбіжності між порівнюваними показниками та групами визнавалися статистично значущими при значенні довірчого інтервалу більшому чи рівному 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих основної групи становив $61,7 \pm 5,2$ років, групи порівняння — $57,3 \pm 7,1$ років. Середня тривалість ГХ в основній групі складала 11 ± 2 роки, в групі порівняння — 10 ± 2 роки. Середня тривалість ЦД складала 6 ± 1 років. Легка форма ЦД 2 типу виявлена у восьми, середньої тяжкості — у 12 хворих.

В групі порівняння після проведення глюкозотолерантного тесту виявлено 12 осіб із предіабетом. Детальна характеристика хворих, яких розподілено відносно пору-

шень вуглеводного обміну, представлена у табл. 1. У хворих із предіабетом та ЦД 2 типу зафіксовано більш виражене підвищення САТ та ДАТ у порівнянні із хворими з ГХ.

Звертає на себе увагу, що у більшості хворих на ГХ (62%) виявлена ІР. Статистично значущі зміни індексів ІР встановлені в групах із предіабетом та ЦД 2 типу.

Показники активності вазоактивного пулу оксиду азоту у обстежених хворих представлені в табл. 2. Встановлено, що рівень

eNOS достовірно знижувався по мірі прогресування порушень вуглеводного обміну. Встановлено достовірне зниження eNOS також в групі ГХ ($p < 0,05$). При ЦД на фоні гіперглікемії вміст eNOS знижений, що сприяє прогресуванню атеросклеротичних процесів, діабетичної ангіопатії.

Рівень iNOS у хворих на ГХ майже в два рази перевищував показники групи контролю. Але при аналізі активності iNOS в залежності від порушень вуглеводного обміну

статистичних відмінностей в групах не виявлено.

При дослідженні рівня S-нітрозотіолу в плазмі крові хворих на ГХ встановлено його високдостовірне підвищення в порівнянні із групою контролю; причому рівень S-нітрозотіолу підвищувався пропорційно до прогресування вуглеводних порушень у хворих на ГХ.

При аналізі метаболітів оксиду азоту у обстежених хворих нами не виявлено ста-

Т а б л и ц я 1

Показники вуглеводного профілю пацієнтів із поєднаною патологією до лікування (Me \pm SD)

Показник	Пацієнти з ГХ (n = 36)	Пацієнти з ГХ та предіабетом (n = 12)	Пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу (n = 20)	p (Kruskal-Wallis ANOVA)
САТ, мм рт. ст.	154,88 \pm 9,22	162,16 \pm 11,03	162,35 \pm 23,81	> 0,05
ДАТ, мм рт. ст.	94,55 \pm 10,45	97,16 \pm 14,58	93,52 \pm 8,61	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	28,35 \pm 5,50	31,44 \pm 4,59	31,76 \pm 2,98	> 0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	4,85 \pm 0,54	5,91 \pm 1,02	6,56 \pm 1,16	< 0,001
Глюкоза через 2 години після ПТТГ, ммоль/л	6,00 \pm 0,57	7,56 \pm 1,29	—	> 0,05
НbA _{1c} %	5,40 \pm 1,71	6,21 \pm 1,48	7,27 \pm 1,62	< 0,001
Інсулін натще, мкОД/мл	16,42 \pm 16,03	23,85 \pm 8,13	82,36 \pm 33,16	< 0,001
Інсулін через 2 години після ПТТГ, мкОД/мл	41,10 \pm 18,30	69,80 \pm 18,94	—	< 0,001
НОМА	3,09 \pm 1,71	6,41 \pm 2,63	11,14 \pm 2,38	< 0,001
Саго	0,39 \pm 0,13	0,28 \pm 0,11	0,25 \pm 0,06	< 0,001
QUICKI	0,32 \pm 0,02	0,29 \pm 0,02	0,28 \pm 0,01	< 0,001

Т а б л и ц я 2

Активність вазоактивного пулу оксиду азоту у обстежених хворих до лікування (Me \pm SD)

Показник	Контроль (n = 10)	Пацієнти з ГХ (n = 36)	Пацієнти з ГХ та предіабетом (n = 12)	Пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу (n = 20)	p (Kruskal-Wallis ANOVA)
eNOS, пмоль/хв. \times мг білка	0,724 \pm 0,05	0,581 \pm 0,09	0,612 \pm 0,10	0,629 \pm 0,09	< 0,05
iNOS, пмоль/хв. \times мг білка	0,181 \pm 0,02	0,354 \pm 0,07	0,359 \pm 0,13	0,349 \pm 0,10	< 0,001
NO ₂ , мкмоль/л	12,54 \pm 2,67	11,26 \pm 2,01	11,53 \pm 2,83	12,37 \pm 3,53	> 0,05
NO ₃ , мкмоль/л	23,26 \pm 2,81	18,23 \pm 3,19	19,29 \pm 5,84	21,25 \pm 6,89	> 0,05
S-нітрозотіол, ммоль/л	0,20 \pm 0,02	0,38 \pm 0,10	0,44 \pm 0,16	0,44 \pm 0,18	< 0,001

тистично значущих розбіжностей між групами.

В нашому дослідженні хворі приймали метформін протягом трьох місяців, середня доза становила 850–1500 мг на добу. Для виключення можливих похибок, пов'язаних із призначенням комбінованої терапії, порівняно результати лікування групи хворих, які поряд із антигіпертензивною терапією приймали сіофор (пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу) із групою пацієнтів з ГХ, яким були призначені тільки гіпотензивні препарати. Побічні ефекти: нудота, підвищення кратності стулу виявлені в двох випадках, які не потребували відміни препарату, шляхом корекції дози препарату досягли зникнення симптомів.

Результати динамічного обстеження хворих наведені в табл. 3.

На тлі проведеного антигіпертензивного лікування рівень САТ та ДАТ достовірно знизився у порівнянні із початковим. Розбіжності між групами були незначущими.

Покращення вуглеводного обміну у хворих із поєднаною патологією констатовано на підставі зменшення глікемії натще, рівня глікозильованого гемоглобіну, індексу інсулінорезистентності НОМА. Стан вуглеводного обміну у хворих із групи порівняння не змінився.

Здатність метформіну позитивно впливати на серцево-судинний прогноз була підтверджена дослідженнями UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) і PRESTO (Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes). Так, в дослідженні PRESTO було показано, що застосування метформіну у хворих на ЦД 2 з наявністю серцево-

судинних факторів ризику або з діагностованою ішемічною хворобою серця знижує відносний ризик розвитку будь-якого серцево-судинного ускладнення більш ніж на 20 %, смертельних випадків — на 60 %, інфаркту міокарда — приблизно на 70 %, операції ре-васкуляризації судин — на 20 %. Дані дослідження DPP (Diabetes Prevention Program) дозволяють розглядати метформін як ефективний препарат для первинної профілактики ЦД 2 типу: у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози і надмірною масою тіла на тлі застосування метформіну відзначалося зниження ризику розвитку ЦД 2 типу на 31 % в порівнянні з пацієнтами, які не отримували медикаментозної терапії.

Результати динамічного дослідження вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих із поєднаною патологією на тлі лікування метформіном представлені в табл. 4.

Згідно даних нашого дослідження, статистично значущого зниження маси тіла в групі хворих на ЦД 2 не виявлено, але в інших дослідженнях встановлено, що залежно від тривалості прийому метформіну зниження маси тіла у хворих з ожирінням та метаболічним синдромом становить від 0,5 до 4,5 кг [7]. Також встановлено позитивний вплив 6-місячної терапії метформіном на зменшення як загальної маси тіла, так і відсотку вісцерального жиру (на 3,3 кг та 15,7 %, відповідно) [8].

Відомо, що на тлі терапії метформіном поліпшується ендотеліязалежна вазодилатація, транспорт глюкози в ендотеліоцитах, гладком'язових клітинах судин, а також в міокарді. При аналізі результатів

Т а б л и ц я 3

Динаміка глюкометаболічних порушень у хворих під впливом лікування метформіном

Група	Глюкоза натще, ммоль/л	HbA _{1c} %	Інсулін натще, мкОД/мл	НОМА
Пацієнти з ГХ (n = 36)	4,68 ± 0,62	5,60 ± 1,32	17,88 ± 8,25	3,11 ± 1,21
Пацієнти з ГХ та предіабетом (n = 12)	6,02 ± 1,22	6,63 ± 1,21	25,52 ± 8,62	6,70 ± 2,02
Пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу (n = 20)	5,05 ± 1,21*	6,53 ± 1,30*	60,23 ± 25,05*	9,15 ± 3,58*
p (Kruskal-Wallis ANOVA)	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001

П р и м і т к а. * — p < 0,001 (Wilcoxon test), порівняно із показниками до лікування (див. табл. 1).

обстеження хворих після лікування встановлено достовірне зниження iNOS та рівня S-нітрозотіолу, підвищення активності eNOS. Метформін має структурну схожість з L-аргініном, попередником оксиду азоту. Згідно даних досліджень, ангіопротективний ефект метформіну частково може бути обумовленим його стимулюючим впливом на продукцію eNOS в ендотелії [9].

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні вивчали вплив метформіну на судинну реактивність у родичів хворих на ЦД 2 типу першої лінії спорідненості з МС без порушення толерантності до глюкози (середній вік $38,3 \pm 7,6$ року, індекс маси тіла $36,3 \pm 2$ кг/м²). Було встановлено, що за умов реактивної гіперемії терапія метформіном призводить до істотного покращання ендотеліалізалежної вазодилатації [10].

При інкубації культури ендотеліальних клітин аорти бика з метформіном (50–500 мкмоль/л) спостерігалось дозозалежне підвищення фосфорилування серину-1179 синтази NO ендотелію eNOS [11]. Ці процеси супроводжувалися підвищенням активності eNOS, а в подальшому — і біоактивності NO. Крім того, в умовах високої концентрації глюкози (30 ммоль/л) інкубація культури ендотеліальних клітин аорти бика з метформіном викликала зниження надмірної експресії молекул адгезії, ендотеліального апоптозу, індукованих гіперглікемією. Результати дослідження показали, що, підвищуючи активацію eNOS опосередковано через АМФ-залежний механізм, метформін покращує ендотеліальну функцію. В іншій експериментальній роботі на щурах

з надлишковим відкладенням вісцерального жиру, викликаним їжею, багатою на жири, показано збільшення експресії eNOS на тлі застосування метформіну [12].

У дослідженнях Т. Matsumoto [13] проведено аналіз швидкої та тривалої терапії метформіном щодо поліпшення балансу вазодилаторних та вазоконстрикторних медіаторів в мезентеріальних судинах щурів з ожирінням та ЦД 2 типу (лінія OLETF). Встановлено, що при лікуванні метформіном 300 мг/добу протягом чотирьох тижнів поліпшується продукція NO, знижується синтез вазоконстрикторних простагландинів, зменшується вивільнення супероксиду. Ці ефекти дозволяють припустити, що метформін покращує ендотеліальну функцію, насамперед за рахунок гальмування синтезу судинозвужувальних простаноїдів та пригнічення механізмів оксидативного стресу. При цьому автори дослідження акцентують увагу на тому, що метформін покращує функцію ендотелію саме за рахунок прямої дії, а не за рахунок поліпшення метаболічних порушень.

Слід зазначити, що у хворих з метаболічним синдромом метформін викazuje проєктивні васкулярні ефекти, пов'язані з впливом на систему гемостазу, реологію крові, функцію ендотелію та судинну реактивність, а саме знижує активність і концентрацію інгібітору активатору плазміногену-1 (ІАП-1), знижує рівень фактора VII, впливає на структуру та функції фібрину, знижує рівень С-реактивного протеїну, пригнічує процеси агрегації і адгезії тромбоцитів, зменшує рівень тромбоцитарного факто-

Т а б л и ц я 4

Динаміка показників вазоактивного пулу оксиду азоту після лікування

Група	eNOS, пмоль/хв. × мг білка	iNOS, пмоль/хв. × мг білка	NO ₂ , мкмоль/л	NO ₂ , мкмоль/л	S- нітрозотіол, ммоль/л
Пацієнти з ГХ (n = 36)	0,602 ± 0,12	0,281 ± 0,11	11,64 ± 1,67	18,54 ± 2,54	0,25 ± 0,12
Пацієнти з ГХ та предіабетом (n = 12)	0,610 ± 0,10	0,302 ± 0,18	11,58 ± 2,12	19,92 ± 6,04	0,34 ± 0,10
Пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу (n = 20)	0,682 ± 0,10 *	0,285 ± 0,09 *	12,40 ± 1,12	20,05 ± 3,65	0,28 ± 0,11 *
p (Kruskal-Wallis ANOVA)	< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

П р и м і т к а. * — $p < 0,001$ (Wilcoxon test), порівняно із показниками до лікування (див. табл. 2).

ра 4 і β -тромбоглобуліна, поліпшує капілярний кровотік в м'язовій і жировій тканинах, покращує процеси релаксації судин, пригнічує неоангіогенез, збільшує гемодинамічну відповідь на L-аргінін. Таким чином, препарат має здатність не тільки гальмувати агрегацію тромбоцитів, але й знижувати ризик утворення тромбів [12, 14, 15].

Нещодавні дослідження показали що, метформін має і непрямий механізм зниження рівня ІАП-1 [16, 17]. Цей ефект, можливо, пов'язаний зі здатністю метформіну знижувати масу вісцеральної жирової тканини, а отже і зменшувати активність синтезу ІАП-1, бо відомо, що вісцеральні адипоцити продукують значно більше ІАП-1, ніж адипоцити підшкірно-жирової клітковини, а терапія метформіном сприяє зменшенню маси вісцерального жиру. Підвищення активності ІАП-1 на сьогодні розглядають як фактор високого кардіоваскулярного ризику, особливо по відношенню до ризику розвитку ЦД 2 типу та ІР, асоційованих станів (ожиріння, МС, дисліпідемії, гіперглікемії).

Серед різноманітних ефектів метформіну, з точки зору профілактики кардіоваскулярних захворювань, важливе значення має вплив на кровообіг. Відомо, що метформін підсилює капілярний кровообіг в ряді органів, включаючи скелетні м'язи і жирову тканину.

В експерименті на моделі гострої ішемії показано антиішемічну дію метформіну. Так, застосування цієї лікарської речовини у щурів призводило до значного зменшення площі некрозу міокарда при ішемії, індукованій тривалою перев'язкою лівої коронарної артерії. Можливо, препарат впливає на систему мікроциркуляції за рахунок збільшення кількості функціонуючих капілярів в ішемізованій тканині.

Таким чином, слід зазначити, що натепер раціональна терапія метформіном ЦД 2 типу та асоційованих з інсулінорезистентністю станів (ожиріння, МС, предіабет) призводить до формування сприятливих фармакологічних ефектів, які в поєднанні з корекцією стилю життя є ефективними способами корекції ІР, що дозволяє істотно вплинути на якість життя пацієнтів і запобігти виникненню небезпечних для життя серцево-судинних ускладнень і ЦД 2 типу.

У зв'язку з важливою роллю аденіліциклазної системи в модуляції різних судинних функцій, включно проліферацію клітин, судинний тонус і реактивність, можна припустити, що порушення сигнальних механізмів цієї системи відповідальне за судинні ускладнення ЦД.

Механізм, за рахунок якого метформін активізує аденозинмонофосфаткіназу, було досліджено в клітинах ізольованих скелетних м'язів. Встановлено, що інгібування дихального ланцюга мітохондрій посідає центральне місце в механізмі позитивного впливу метформіну на біорегуляцію клітин [18].

В експериментальних дослідженнях встановлено, що метформін також може впливати на метаболічні процеси шляхом стимулювання транспорту глюкози та окиснення жирних кислот за рахунок інгібування аденозинмонофосфаткінази [19, 20].

Таким чином, метформін (Сіофор) не тільки сприяє поліпшенню чутливості тканин до інсуліну, але також виказує цілий ряд сприятливих метаболічних, ангіо-і кардіопротективних ефектів, що обумовлює високу ефективність його застосування і відповідає основній меті лікування — максимальному зниженню серцево-судинної захворюваності та смертності у хворих на АГ з метаболічними порушеннями.

ВИСНОВКИ

1. Лікування метформіном протягом трьох місяців позитивно впливає на стан вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
2. Фармакологічні ефекти метформіну пов'язані із підвищенням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту та зменшенням продукції індукбельної синтази оксиду азоту, контро-

- лем глікемії натще, зниженням рівнів інсуліну та глікозильованого гемоглобіну, індексів інсулінорезистентності.
3. Метформін, як препарат першої лінії

для лікування хворих із гіпертонічною хворобою у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу, не спричиняє суттєвих побічних ефектів, які потребують припинення лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. New ADA/EASD Concensus recommends metformin at diagnosis of type 2 diabetes [Text] // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29 (8). — P. 1963–1972.
2. *Wiernsperger, N. F.* Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication [Text] // *N. F. Wiernsperger, E. Bouskela // Diabetes. Metabol.* — 2003. — Vol. 29. — P. 6S77–6S87.
3. *Mancia, G.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document [Text] // *G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti — Rosei [et al.] // J. Hypertension*. — 2009. — Vol. 27. — P. 2121–2158.
4. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans [Text] // *A. Katz, S. Nambi, K. Mather [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2000. — Vol. 85. — P. 2410–20.
5. *Caro, F.* Insulin resistance in obese and nonobese man [Text] // *Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1991. — Vol. 73. — P. 691–695.
6. *Ковальова, О. М.* Діагностика ендотеліальної функції — оцінка вазоактивного пулу оксиду азота. Методичні рекомендації [Текст] // *О. М. Ковальова, Г. В. Демиденко, Т. В. Горбач*. — К., 2007. — 19 с.
7. *Kirpichnikov, D.* Metformin. An Update [Text] // *D. Kirpichnikov, S. I. McFarlane, J. R. Sowers // Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 25–33.
8. Selective decreased in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes [Text] // *R. Kukulakuriya, M. Banerij, R. Chaiken, H. Lebovitz // Diabetes*. — 1999. — Vol. 48. — P. A315.
9. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high fat-fed obese rats [Text] // *Y. W. Kim, S. Y. Park, J. Y. Kim, J. Y. Huh // J. Androl.* — 2007. — Vol. 26 (3). — P. 34–38.
10. *De Aquiar, L. G.* Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance [Text] // *L. G. De Aquiar, L. R. Bahia, N. Villela // Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29 (5). — P. 1083–1089.
11. *Davis, B. J.* Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetic drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase [Text] // *B. J. Davis, Z. Xie, B. Viollet, M. H. Zou // Diabetes*. — 2006. — Vol. 55 (2). — P. 496–450.
12. *Mamputu, J. C.* Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence [Text] // *J. C. Mamputu, N. F. Wiernsperger, G. A. Renier // Diabetes Metabol.* — 2003. — Vol. 29 (6). — P. 71–76.
13. Metformin normalizes endothelial function by suppressing vasoconstrictor prostanooids in mesenteric arteries from OLETF rats, a model of type 2 diabetes [Text] // *T. Matsumoto, E. Noguchi, K. Ishida [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2008. — Vol. 295 (3). — P. 1165–1176.
14. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [Text] // *S. Jadhav, W. Ferrell, I. A. Greer [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48 (5). — P. 956–963.
15. *Fay, W. P.* Vascular functions of the plasminogen activation system [Text] // *W. P. Fay, N. Garg, M. Sunkar // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27 (6). — P. 1231–1237.
16. *Rosignol, P.* Plasminogen activation: a mediator of vascular smooth muscle cell apoptosis in atherosclerotic plaques [Text] // *P. Rosignol, A. Lutun, J. L. Martin-Ventura [et al.] // J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4 (3). — P. 664–670.
17. Progression of symptomatic intracranial large artery atherosclerosis is associated with a proinflammatory state and impaired fibrinolysis [Text] // *J. F. Arenillas, J. Álvarez-Sabín, C. A. Molina [et al.] // Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 1456–1463.
18. *Fryer, L. G.* The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways [Text] // *L. G. Fryer, A. Parbu-Patel, D. Carling // J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 25226–25232.
19. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism [Text] // *S. A. Hawley, A. E. Gadalla, G. S. Olsen, D. G. Hardie // Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 2420–2425.
20. Alpha-lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase [Text] // *W. J. Lee, I. K. Lee, H. S. Kim [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 2488–2494.

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МЕТФОРМІНУ: ВПЛИВ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ПРОФІЛЬ ТА ВАЗОАКТИВНИЙ ПУЛ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Ковальова О. М., Демиденко Г. В., Амбросова Т. М.

Харківський національний медичний університет

Вивчено вплив метформіну на вазоактивний пул оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Лікування метформіном протягом трьох місяців позитивно впливало на стан вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Фармакологічні ефекти метформіну пов'язані із підвищенням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту та зменшенням продукції індукцибельної синтази оксиду азоту, контролем глікемії натще, зниженням рівнів інсуліну та глікозилизованого гемоглобіну, індексів інсулінорезистентності. Метформін, як препарат першої лінії для лікування хворих із гіпертонічною хворобою у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу, не спричиняє суттєвих побічних ефектів, які потребують припинення лікування.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, поєднана патологія, оксид азоту, метформін.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕТФОРМИНА: ВЛИЯНИЕ НА УГЛЕВОДНЫЙ ПРОФИЛЬ И ВАЗОАКТИВНЫЙ ПУЛ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ковалева О. Н., Демиденко А. В., Амбросова Т. Н.

Харьковский национальный медицинский университет

Изучено влияние метформина на вазоактивный пул оксида азота у больных гипертонической болезнью с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Лечение метформином оказало позитивное влияние на состояние вазоактивного пула оксида азота у больных с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. Фармакологические эффекты метформина связаны с повышением эндотелиальной синтазы оксида азота, снижением продукции индуцибельной синтазы оксида азота, контролем гликемии, снижением уровней инсулина и гликозилированного гемоглобина, индексов инсулинорезистентности. Метформин, как препарат выбора для лечения больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа не оказывает существенных побочных эффектов, требующих прекращения лечения.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, сочетанная патология, оксид азота, метформин.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF METFORMIN: INFLUENCE ON CARBOHYDRATE METABOLISM AND VASOACTIVE NITRIC OXIDE POOL IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY

O. M. Kovalyova, G. V. Demydenko, T. M. Ambrosova

Kharkiv National Medical University

It studied the metformin action on vasoactive nitric oxide pool in patients with essential hypertension with accompanied type 2 diabetes mellitus. Treatment with metformin during 3 months caused positive influence on vasoactive nitric oxide pool in patients with essential hypertension with accompanied type 2 diabetes mellitus. Pharmacologic effects of metformin connect with increasing of endothelial nitric oxide synthase, decreasing if inducible nitric oxide synthase, glicemic control, diminishing of insulin, glicated hemoglobin and insulin resistance indexes. Metformin as a first choice medicine for the patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus doesn't cause and complication that leads to the cancelling of the treatment.

Key words: essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, comorbid state, metformin, nitric oxide.