

БЕЗПЕКА МЕТАБОЛІТОТРОПНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Т.Д.Бахтєєва

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсулінорезистентність; метформін; тіотриазолін

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну. В останні 10-15 років спостерігається підвищений інтерес до метаболічних порушень при АГ. За оцінками більшості експертів, провідним фактором у формуванні симптомокомплексу метаболічного синдрому є інсулінорезистентність (ІР). У розвитку АГ при ІР провідну роль відіграє комплексний вплив гіперінсулінемії (ГІ) та супутніх метаболічних порушень. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки зможе привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії. У статті представлені власні дані про безпеку лікування хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ІР, при застосуванні метаболітоotropних лікарських засобів (роzigлітазону, метформіну та тіотриазоліну), які були включені до стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан).

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну [4, 6, 18, 19]. Серцево-судинні катастрофи, обумовлені АГ, багаті в чому визначають структуру смертності [1, 4, 20]. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки може привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії [5, 7, 10, 11, 15].

Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, властивих серцево-судинній патології [2, 9, 17]. У 1988 р. G.Reaven сформулював концепцію «синдрому Х» («метаболічний синдром»), яка об'єднала комплекс специфічних порушень: АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпопротеїдемія (ДЛП) та інсулінорезистентність (ІР) [8, 16, 22]. При ІР виявляється зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а результатом є зменшення утилізації глюкози [13, 16]. Вважають, що ІР передуює розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II).

Необхідність фармакотерапевтичної корекції ІР, направленої на зменшення її негативного впливу на обмін ліпідів, функцію ендотелію та ін., не викликає сумніву. Для подолання ІР має значення:

- посилення дії інсуліну;
- пригнічення продукції глюкози;
- зменшення постпрандіальної гіперглікемії.

У теперішній час одним з найбільш вивчених препаратів, що дозволяють досягти поставлених завдань, є метформін. Механізм дії метформіну пов'язаний з підвищенням спорідненості тканинних рецепторів до інсуліну [2, 16]. Точні механізми цього явища невідомі, проте встановлено, що препарат покращує інсулін-рецепторну взаємодію шляхом активації процесів фосфорилування β -субодиниці інсулінового рецептора.

Деякий час тому в арсеналі лікаря з'явилися препарати нової групи: тiazолідиндіони (глітазони), які належать до групи селективних агоністів PPAR- γ -ядерних рецепторів, активно залучених у жировий та вуг-

леводний обміни, регуляцію чутливості до інсуліну [2, 3]. Дія глітазонів заснована на активації метаболізму глюкози і ліпідів переважно в м'язовій та жировій тканинах, що призводить до підвищення активності ендогенного інсуліну [10]. Останніми роками з'явилися дані, що свідчать про те, що на тлі лікування глітазонами зростає ризик серцево-судинних ускладнень [12, 18].

У теперішній час в центрі уваги стає безпека лікування хворих [8]. Задля оцінки безпеки лікування хворих з гіпертонічною хворобою (ГХ) насамперед оцінюють клінічні (кількість еритроцитів і лейкоцитів, рівень гемоглобіну, ШОЕ) і біохімічні (вміст загального білірубину, аланінової трансамінази, аспарагінової трансамінази, лужної фосфатази і креатиніну) показники крові, а також показники мінерального обміну (вміст натрію, кальцію і хлору).

Метою дослідження є оцінка безпеки базової антигіпертензивної фармакотерапії і терапії, що включає метаболітоotropні препарати, у хворих на ГХ, асоційовану з ІР.

Матеріали та методи

З метою реалізації поставлених завдань було пролікова-

но 323 хворих на ГХ у віці 42-67 років. Умовою включення в дослідження була наявність есенціальної (первинної) гіпертензії (тобто ГХ) II стадії, яка асоціюється з ІР. Наявність і ступінь виразності АГ встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України №54 від 14.02.2002 р. Артеріальний тиск вимірювали непрямим аускультативним методом за допомогою ртутного сфигмоманометра (фірми «Ramed», Нідерланди) за методом Н.С.Короткова в положенні хворих сидячи (після п'ятихвилинного відпочинку). Вимірювання проводили тричі з інтервалом 2-3 хвилини, фіксували середнє значення трьох вимірювань; визначали систолічний (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ).

З метою виявлення ІР всім хворим на ГХ визначали рівень глюкози натщесерце в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2-3 дні) рівень глюкози натщесерце був вищим або дорівнював 6,1 ммоль/л, ставилося питання про діагноз ЦДІІ типу (призначалася консультація ендокринолога, а також вимірювався глікозильований гемоглобін – HbA1c). Якщо рівень глюкози був менше вказаної величини, але вище, ніж 5,6 ммоль/л, проводили тест на постпрандіальну глікемію. В нормі через 1 годину після прийому «стандартного сніданку» (500 ккал) рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень цукру через 2 години вищий або дорівнює 7,8 ммоль/л, то говорять про порушення глікемічного профілю (ППП). Хворим, у яких початкові значення глюкози натщесерце були вищі, ніж 6,1 ммоль/л, а рівень глікемії через 2 години після навантаження глюкозою вищий, ніж 7,8 ммоль/л, оцінювали рівень інсуліну. Рівень інсуліну у крові визначали за допомогою імуноферментного методу (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic paste-

иг», Франція) за допомогою набору «Insulin ELISA». Очікувані діапазони значень у нормі: 2,0-25,0 мМЕ/мл. Надалі розраховувався індекс НОМА-ІР; значення показника НОМА-ІР, який дає чисельну оцінку рівня ІР, вище, ніж 2,7-3.

У дослідженні взяли участь 323 хворих з ГХ II стадії, яка асоціюється з ІР. Хворі були розподілені на 5 груп: 1-а група пацієнтів (64 хворих) отримувала стандартну фармакотерапію: периндоприл у дозі 5 мг на добу (на один прийом) + кандесартан у дозі 8 мг на добу (на один прийом); 2-а група (64 хворих) у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом); 3-я група (65 хворих) у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала тіотриазолін в дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом у три прийоми) і розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом); 4-а група (65 хворих) у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала метформін у дозі 1000 мг на добу (у два прийоми); 5-а група (65 хворих) у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала тіотриазолін у дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом у три прийоми) і метформін у дозі 1000 мг на добу (у два прийоми). Лікування здійснювалися впродовж 16 тижнів. Візити хворих здійснювалися на 2, 4, 8, 12 і 16 тижнях, під час яких проводилися заплановані процедури дослідження.

Кількісне визначення еритроцитів і лейкоцитів здійсню-

валося традиційним методом за допомогою камери Горяєва, ШОЕ реєструвалася по Панченкову. Вміст натрію і калію в плазмі крові визначали уніфікованим методом фотометрії полум'я. Білірубін у сироватці крові визначали калориметричним методом по Ван ден Бергу і Мюллеру. Визначення креатиніну в сироватці крові здійснювалося по кольоровій реакції Яффе (метод Поппера).

Для представлення результатів дослідження наводиться значення середнього арифметичного (\bar{X}) і помилка середнього (m). Для порівняння середніх значень вибірок використовували: дисперсійний аналіз (у випадку нормального закону розподілу), критерій Крускала-Уолліса (у випадку відмінності закону розподілу від нормального) та методи множинних порівнянь [14].

Результати та їх обговорення

Клінічні показники крові до початку лікування – кількість еритроцитів і лейкоцитів, рівень гемоглобіну, ШОЕ (табл. 1), а також біохімічні її показники – вміст загального білірубіну, креатиніну, лужної фосфатази, АЛТ і АСТ (табл. 2) у хворих усіх п'яти груп статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). Таким чином, вихідні значення показників загального аналізу крові, а також біохімічних показників плазми крові у всіх групах хворих порівнянні, що свідчить про відсутність між ними відмінностей.

У ході проведення фармакотерапевтичних заходів у хворих усіх груп впродовж 16-ти тижнів не спостерігалось клінічно значущих змін з боку загального аналізу крові (табл. 1). Середнє значення показника кількості еритроцитів у всіх групах хворих до початку дослідження знаходилося в діапазоні 4,51-4,53 тера/л (табл. 1). До моменту закінчення лікування (16-ий

Таблиця 1

Зміни гематологічних показників при проведенні базової антигіпертензивної фармакотерапії і фармакотерапії, що включає комбінації метаболітотропних препаратів, у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, $\bar{X} \pm m$, n=323

Період лікування	1 група (n=64)	2 група (n=64)	3 група (n=65)	4 група (n=65)	5 група (n=65)
Еритроцити, тера/л					
До лікування	4,51±0,2	4,51±0,2	4,53±0,1	4,50±0,2	4,51±0,2
2 тижні	4,52±0,1	4,51±0,2	4,52±0,2	4,51±0,2	4,51±0,2
4 тижні	4,52±0,2	4,51±0,2	4,51±0,2	4,52±0,1	4,51±0,2
8 тижнів	4,53±0,1	4,52±0,1	4,51±0,2	4,51±0,2	4,52±0,1
12 тижнів	4,52±0,2	4,51±0,2	4,53±0,1	4,51±0,2	4,52±0,1
16 тижнів	4,51±0,2	4,52±0,2	4,52±0,2	4,51±0,2	4,53±0,21
Гемоглобін, г/л					
До лікування	134,48±7,55	134,61±7,34	134,97±8,01	134,55±6,95	134,85±7,11
2 тижні	134,96±7,32	134,59±7,39	134,88±7,91	134,75±6,92	134,73±7,23
4 тижні	135,03±7,29	134,67±7,29	134,92±8,03	134,69±6,96	134,87±7,19
8 тижнів	134,97±7,55	134,65±7,34	134,87±8,09	134,71±6,99	134,90±7,09
12 тижнів	134,96±7,51	134,62±7,32	134,89±8,11	134,35±6,89	134,94±7,14
16 тижнів	134,98±7,31	134,67±7,37	134,99±8,07	134,71±7,05	134,95±7,09
Лейкоцити, гіга/л					
До лікування	6,42±0,88	6,42±0,87	6,40±0,89	6,43±0,86	6,41±0,87
2 тижні	6,40±0,89	6,43±0,86	6,43±0,86	6,42±0,88	6,42±0,87
4 тижні	6,42±0,87	6,40±0,89	6,42±0,88	6,42±0,89	6,43±0,86
8 тижнів	6,41±0,87	6,40±0,89	6,43±0,86	6,42±0,87	6,40±0,89
12 тижнів	6,43±0,86	6,42±0,88	6,40±0,89	6,42±0,87	6,40±0,87
16 тижнів	6,40±0,85	6,42±0,88	6,42±0,87	6,40±0,89	6,43±0,86
ШОЕ, мм/год					
До лікування	5,71±1,19	5,72±1,18	5,74±1,19	5,74±1,17	5,72±1,17
2 тижні	5,72±1,18	5,74±1,19	5,74±1,17	5,72±1,16	5,71±1,19
4 тижні	5,72±1,17	5,72±1,18	5,72±1,16	5,72±1,18	5,74±1,19
8 тижнів	5,72±1,18	5,72±1,18	5,74±1,19	5,74±1,19	5,74±1,17
12 тижнів	5,72±1,19	5,74±1,19	5,74±1,17	5,74±1,17	5,72±1,18
16 тижнів	5,71±1,19	5,72±1,18	5,74±1,19	5,71±1,19	5,71±1,17

тиждень) цей показник статистично значущо не змінювався ($p > 0,05$) і знаходився в діапазоні 4,50-4,52 тера/л (табл. 1).

Недостовірними були також зміни з боку рівня гемоглобіну у хворих усіх п'яти груп. Так, в 1-ій групі пацієнтів до початку лікування середнє значення показника рівня гемоглобіну складало 134,48 г/л, а через 2, 4, 8, 12 і 16 тижнів проведення фармакотерапевтичних заходів – відповідно 134,61; 134,97; 134,55 і 134,85 г/л ($p > 0,05$) (табл. 1). У 2-ій, 3-ій, 4-ій і 5-ій групах хворих показник рівня гемоглобіну в ході дослідження змінювався відповідно від значення 134,61 г/л до 134,67 г/л; 134,97 г/л – 134,99 г/л; 134,55 – 134,71 і

134,85 – 134,95 ($p > 0,05$) (табл. 1).

Не було достовірних змін і з боку кількості лейкоцитів у хворих всіх п'яти груп протягом всього терміну лікування. Коливання середнього значення цього показника у всіх хворих знаходилось у межах від 6,40 гіга/л до 6,43 гіга/л (табл. 1), що свідчить про відсутність впливу всіх фармакотерапевтичних заходів на лейкоцитарну формулу.

Також не спостерігалось достовірних змін з боку показника ШОЕ, цей показник у хворих усіх груп знаходився в межах фізіологічної норми, а саме – в діапазоні від 5,71 мм/год до 5,74 мм/год (табл. 1).

Аналізуючи динаміку змін з боку біохімічних показників кро-

ві (вміст загального білірубину, аланінової трансамінази, аспарагінової трансамінази, лужної фосфатази і креатиніну) у хворих з АГ, асоційованою з ІР, залежно від фармакотерапевтичних заходів у групах хворих, можна відзначити, що всі варіанти медикаментозного лікування не чинять на ці показники істотного впливу (табл. 2).

Так, у хворих 1-ої групи до початку лікування середнє значення показника рівня білірубину складало 7,06 мкмоль/л, а через 6 місяців лікування – 7,04 мкмоль/л (табл. 2). У хворих 2-ої, 3-ої, 4-ої і 5-ої груп пацієнтів динаміка середнього значення показника рівня білірубину була відповідно такою: до почат-

Таблиця 2

Зміни біохімічних показників крові при проведенні базової антигіпертензивної фармакотерапії і фармакотерапії, що включає комбінації метаболітогotropних препаратів, у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, $\bar{X} \pm m$, n=323

Період лікування	1 група (n=64)	2 група (n=64)	3 група (n=65)	4 група (n=65)	5 група (n=65)
Білірубін, мкмоль/л					
До лікування	7,06±0,86	7,05±0,85	7,05±0,84	7,04±0,87	7,04±0,84
2 тижні	7,05±0,85	7,05±0,84	7,06±0,86	7,05±0,85	7,05±0,85
4 тижні	7,05±0,84	7,04±0,87	7,04±0,87	7,04±0,84	7,06±0,86
8 тижнів	7,04±0,87	7,04±0,84	7,04±0,87	7,06±0,86	7,05±0,85
12 тижнів	7,06±0,86	7,04±0,87	7,05±0,84	7,05±0,85	7,05±0,84
16 тижнів	7,05±0,85	7,04±0,87	7,04±0,84	7,06±0,85	7,05±0,87
Креатинін, мкмоль/л					
До лікування	77,50±5,79	76,53±6,13	77,78±5,71	78,13±5,84	78,21±5,81
2 тижні	78,01±5,79	77,54±5,79	77,52±5,79	77,94±5,77	78,11±5,81
4 тижні	77,94±5,39	77,52±5,63	77,54±5,79	77,89±5,76	78,15±5,84
8 тижнів	77,52±5,79	78,11±5,81	76,89±6,10	77,50±5,73	78,01±5,79
12 тижнів	76,87±6,12	78,02±5,70	76,59±6,12	76,51±5,70	77,38±5,72
16 тижнів	76,56±6,18	78,13±5,88	76,41±6,02	76,50±6,88	76,50±5,79
Лужна фосфатаза, Од/л					
До лікування	98,32±6,91	101,57±5,33	102,01±6,17	100,08±5,85	99,64±6,24
2 тижні	99,04±6,54	98,56±6,18	101,98±5,81	99,94±6,86	100,03±5,90
4 тижні	100,01±6,86	99,64±6,33	100,04±5,87	100,18±6,82	100,01±5,83
8 тижнів	100,03±6,92	100,28±5,88	100,11±5,90	98,72±6,27	100,12±5,34
12 тижнів	99,84±6,28	100,43±5,74	100,53±5,92	99,15±6,97	99,60±6,67
16 тижнів	100,03±6,94	100,13±5,94	99,65±6,27	100,09±5,54	98,84±6,96
АСТ, Од/л					
До лікування	23,03±1,16	21,87±1,09	24,14±1,24	23,56±1,35	22,18±1,53
2 тижні	23,16±1,15	21,73±1,14	23,96±1,75	23,34±1,27	21,97±1,19
4 тижні	23,76±1,23	21,97±1,21	23,52±1,31	23,28±1,21	21,38±1,39
8 тижнів	23,96±1,71	21,88±1,19	23,45±1,25	23,16±1,15	21,33±1,44
12 тижнів	23,33±1,22	22,08±1,13	23,59±1,30	23,06±1,54	21,77±1,14
16 тижнів	23,13±1,12	22,01±1,23	23,64±1,64	22,98±1,51	21,93±1,19
АЛТ, Од/л					
До лікування	21,87±1,22	24,32±1,75	23,71±1,15	21,96±1,54	23,03±1,27
2 тижні	21,73±1,14	24,34±1,64	23,62±1,21	21,83±1,56	23,06±1,25
4 тижні	21,33±1,44	24,22±1,29	23,56±1,32	21,78±1,44	23,01±1,21
8 тижнів	21,38±1,39	24,19±1,44	23,52±1,39	21,73±1,49	23,06±1,33
12 тижнів	21,57±1,24	24,04±1,74	23,45±1,41	21,76±1,54	23,10±1,26
16 тижнів	21,63±1,31	24,01±1,38	23,42±1,37	21,79±1,48	23,12±1,29

ку лікування – 7,05 мкмоль/л; 7,05 мкмоль/л; 7,04 мкмоль/л і 7,04 мкмоль/л. Через 16 тижнів терапії – 7,04 мкмоль/л; 7,04 мкмоль/л; 7,06 мкмоль/л і 7,05 мкмоль/л відповідно (табл. 2). У всіх випадках з боку цього показника статистично значущих відмінностей не було виявлено ($p > 0,05$). Також зміни рівня білірубину не були виявлені через 2, 4, 8 і 12 тижнів лікування ($p > 0,05$) (табл. 2).

Не спостерігалось статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) впродовж 16-ти тижнів медикаментозного лікування у хворих з АГ, асоційованою з ІР, з боку рівня креатиніну (табл. 2). У 1 групі хворих середнє значення цього показника до початку лікування складало $77,50 \pm 5,79$ мкмоль/л, а до кінця періоду спостереження – $76,56 \pm 6,18$ мкмоль/л (табл. 2). У хворих 2-ої, 3-ої, 4-ої і 5-ої груп до

лікування середнє значення показника складало $76,53 \pm 6,13$ мкмоль/л; $77,78 \pm 5,71$ мкмоль/л; $78,13 \pm 5,84$ мкмоль/л і $78,21 \pm 5,81$ мкмоль/л, а до кінця 16-ти тижнів він залишався практично без змін і складав відповідно $78,13 \pm 5,88$ мкмоль/л; $76,41 \pm 6,02$ мкмоль/л; $76,50 \pm 6,88$ мкмоль/л і $76,50 \pm 5,79$ мкмоль/л (табл. 2). Рівень креатиніну у всіх групах пацієнтів залишався без істотних коливань через 2, 4, 8

Таблиця 3

Зміни показників мінерального обміну при проведенні базової антигіпертензивної фармакотерапії і фармакотерапії, що включає комбінації метаболітотропних препаратів, у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, $\bar{X} \pm m$, n=323

Період лікування	1 група (n=64)	2 група (n=64)	3 група (n=65)	4 група (n=65)	5 група (n=65)
Натрій, ммоль/л					
До лікування	143,04±1,82	143,51±1,67	141,62±1,45	142,46±1,69	142,44±1,56
2 тижні	142,96±1,79	143,32±1,41	141,31±1,41	142,17±1,35	142,13±1,49
4 тижні	142,74±1,66	143,21±1,36	141,04±1,48	142,01±1,39	141,84±1,52
8 тижнів	142,11±1,34	143,12±1,27	140,72±1,42	141,82±1,46	141,51±1,43
12 тижнів	141,94±1,56	142,81±1,60	140,37±1,55	141,39±1,53	141,14±1,26
16 тижнів	141,64±1,26	142,42±1,58	140,22±1,40	140,92±1,41	140,76±1,50
Калій, ммоль/л					
До лікування	3,78±0,76	3,81±0,72	3,76±0,69	3,80±0,58	3,79±0,67
2 тижні	3,79±0,74	3,81±0,71	3,78±0,66	3,81±0,52	3,80±0,63
4 тижні	3,81±0,71	3,83±0,67	3,81±0,56	3,81±0,71	3,82±0,58
8 тижнів	3,83±0,62	3,84±0,59	3,85±0,51	3,83±0,61	3,84±0,48
12 тижнів	3,87±0,51	3,85±0,53	3,88±0,46	3,85±0,49	3,86±0,41
16 тижнів	3,90±0,48	3,89±0,51	3,91±0,39	3,88±0,42	3,89±0,55
Кальцій, ммоль/л					
До лікування	2,31±0,08	2,27±0,11	2,29±0,09	2,30±0,12	2,29±0,11
2 тижні	2,29±0,09	2,29±0,09	2,27±0,08	2,31±0,09	2,28±0,10
4 тижні	2,30±0,10	2,26±0,12	2,29±0,07	2,29±0,10	2,30±0,09
8 тижнів	2,31±0,09	2,27±0,07	2,30±0,09	2,28±0,11	2,29±0,09
12 тижнів	2,32±0,06	2,28±0,10	2,31±0,06	2,30±0,08	2,28±0,11
16 тижнів	2,31±0,10	2,28±0,11	2,30±0,08	2,31±0,11	2,29±0,08
Хлор, ммоль/л					
До лікування	103,30±1,43	101,98±1,39	102,09±1,78	100,96±1,65	101,87±1,54
2 тижні	103,26±1,39	101,79±1,26	102,11±1,71	101,02±1,59	101,95±1,51
4 тижні	103,32±1,41	101,83±1,32	102,04±1,82	100,95±1,51	101,81±1,46
8 тижнів	103,28±1,32	101,91±1,36	102,09±1,43	100,98±1,49	101,79±1,59
12 тижнів	103,24±1,45	101,90±1,34	102,02±1,39	100,94±1,61	101,83±1,42
16 тижнів	103,31±1,40	101,93±1,29	101,99±1,46	100,89±1,63	101,80±1,38

і 12 тижнів лікування (табл. 2), статистично значущих відмінностей не було виявлено ($p > 0,05$).

Зміни з боку показників рівня ферментів печінки – лужної фосфатази, аланінової трансамінази і аспарагінової трансамінази у всіх групах хворих з АГ, асоційованою з ІР, носили схожий характер. Так, рівень лужної фосфатази відповідно в 1-ій, 2-ій, 3-ій, 4-ій і 5-ій групах до початку проведення лікування відповідно складав 98,32±6,91 Од/л; 101,57±5,33 Од/л; 102,01±6,17 Од/л, 100,08±5,85 Од/л і 99,64±6,24 Од/л (табл. 2). Дані значення рівня лужної фосфатази знаходяться в межах нормальних, а проведення фармакопеп-

тичних заходів протягом 16-ти тижнів не викликало їх змін. До кінця дослідження значення цього показника склали 100,03±6,94 Од/л; 101,13±5,94 Од/л; 99,65±6,27 Од/л; 100,09±5,54 Од/л і 98,84±6,96 Од/л відповідно в 1-ій, 2-ій, 3-ій, 4-ій і 5-ій групах, статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

Практично схожою була динаміка показників рівнів аспарагінової і аланінової трансамінази у всіх групах хворих. До початку лікування значення АСТ і АЛТ в 1-ій, 2-ій, 3-ій, 4-ій і 5-ій групах відповідно склали 23,03±1,16 Од/л і 21,87±1,22 Од/л; 21,87±1,09 Од/л і 24,32±1,75 Од/л; 24,14±1,24 Од/л і 23,71±1,15 Од/л; 23,56±1,35 Од/л і 21,96±1,54 Од/л; 22,18±

1,53 Од/л і 23,03±1,27 Од/л (табл. 2). Фармакопептичні заходи, що проводяться, в групах з АГ, асоційованою з ІР, не викликали статистично значущого ($p > 0,05$) підвищення/зниження цих показників протягом 16-ти тижнів. До кінця цього терміну значення рівнів цих ферментів склали 23,33±1,22 Од/л і 21,63±1,31 Од/л; 22,08±1,13 Од/л і 24,01±1,38 Од/л; 23,59±1,30 Од/л і 23,42±1,37 Од/л; 23,06±1,54 Од/л і 21,79±1,48 Од/л; 21,77±1,14 Од/л і 23,12±1,29 Од/л відповідно в 1-ій, 2-ій, 3-ій, 4-ій і 5-ій групах хворих (табл. 2). Всі зміни показників під час дослідження були недостовірні ($p > 0,05$).

Важливим моментом є відсутність істотного впливу фар-

макотерапевтичних заходів, що проводяться, на мінеральний обмін. Так, рівні натрію, калію, кальцію і хлору до лікування в 1-ій групі склали відповідно $143,04 \pm 1,82$ ммоль/л; $3,78 \pm 0,76$ ммоль/л; $2,31 \pm 0,08$ ммоль/л і $103,30 \pm 1,43$ мкмоль/л; в 2-ій групі: $143,51 \pm 1,67$ ммоль/л; $3,81 \pm 0,72$ ммоль/л; $2,27 \pm 0,11$ ммоль/л; $101,98 \pm 1,39$ мкмоль/л; в 3-ій групі: $141,62 \pm 1,45$ ммоль/л; $3,76 \pm 0,69$ ммоль/л; $2,29 \pm 0,09$ ммоль/л; $102,09 \pm 1,78$ мкмоль/л; в 4-ій групі: $142,46 \pm 1,69$ ммоль/л; $3,80 \pm 0,58$ ммоль/л; $2,30 \pm 0,12$ ммоль/л; $100,96 \pm 1,65$ мкмоль/л; в 5-ій групі: $142,44 \pm 1,56$ ммоль/л; $3,79 \pm 0,67$ ммоль/л; $2,29 \pm 0,11$ ммоль/л; $101,87 \pm 1,54$ мкмоль/л. Не спостерігається статистично значимої зміни ($p > 0,05$) рівнів нат-

рію, калію, кальцію і хлору впродовж 16-ти тижнів лікування у всіх групах хворих (табл. 3).

При проведенні дисперсійного аналізу статистично значущих відмінностей не виявлено. Це означає, що всі виявлені зміни носять випадковий, а не закономірний характер, тобто результати належать одній генеральній сукупності. Таким чином, продемонстровано, що фармакотерапевтичні заходи, які включають засоби корекції метаболічних порушень (розиглітазон, розиглітазон + тіотриазолін метформін і метформін + тіотриазолін) при ГХ, асоційованій з ІР, не чинять ушкоджуючої дії на процеси кровотворення, а також основні обмінні процеси в організмі.

ВИСНОВОК

Оцінюючи вплив медикаментозного лікування, можна зробити висновок, що впродовж 16-ти тижнів усі варіанти фармакотерапевтичних заходів, що включають засоби корекції метаболічних порушень (розиглітазон, розиглітазон + тіотриазолін метформін і метформін + тіотриазолін) при ГХ, асоційованій з ІР, безпечні. Всі лікарські засоби не чинять ушкоджуючої дії на гемопоез, не викликають змін з боку важливих видів обміну (азотистого і мінерального). Це дозволяє розраховувати на відсутність або мінімальну негативну дію на органи і системи при більш тривалому вживанні цих препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Ярмыш Н.В., Кравченко Н.А. // *Укр. терапевт. журн.* – 2010. – №3. – С. 7-14.
2. Гринь В.К., Нальотова О.М. // *Клін. фармація.* – 2006. – Т. 10, №3. – С. 9-11.
3. Гринь В.К., Нальотова О.М. // *Клін. фармація.* – 2007. – Т. 11, №3. – С. 25-27.
4. Гуменюк А.Ф. // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – №5 (73). – С. 25-32.
5. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Титова О.И. // *Терапевт. архив.* – 2006. – №10. – С. 21-26.
6. Дзяк Г.В., Ханюков А.А., Писаревская О.В. и др. // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – №1 (69). – С. 17-25.
7. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. // *Справочник поликлинического врача.* – 2005. – №5. – С. 59-66.
8. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. // *Consilium medicum.* – 2005. – Т. 7, №9. – С. 725-733.
9. Изможерова Н.В., Попов А.А., Тагильцев Н.В. и др. // *Клин. медицина.* – 2006. – №5. – С. 65-68.
10. Кобалова Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевадьде С.В. // *Кардиол.* – 2008. – Т. 48, №2. – С. 72-87.
11. Коваль С.М., Снігурська І.О. // *Укр. терапевт. журн.* – 2009. – №4. – С. 109-116.
12. Кукуес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А. // *Рус. мед. журн.* – 2006. – Т. 14, №20. – С. 48-54.
13. Купновицька І.Г., Ковальчук Л.В., Белегай Р.І. // *Галиц. лікар. вісник.* – 2010. – Т. 17, №3. – С. 61-64.
14. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. *Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat.* – Д.: «Папакица Е.К.», 2006. – 214 с.
15. Мамедов М.Н. // *Кардиол.* – 2004. – №4. – С. 95-100.
16. Мамырбаева К.М., Мычка В.Б., Чазова И.Е. // *Consilium medicum.* – 2006. – №5. – С. 320-324.
17. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. *Метаболитотропные препараты.* – Запорожье, 2007. – 309 с.
18. Carnevale Schianca G.P., Castello L., Rapetti R. et al. // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Dis.* – 2006. – Vol. 16, №5. – P. 339-344.
19. Cziraky M.J. // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2004. – № 4. – P. 478-488.
20. Elliott W.J. // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2007. – Vol. 32, №4. – P. 201-259.
21. Fisman E.Z., Tenenbaum A. // *Cardiovascular. Diabetol.* – 2009. – №8. – P. 38-51.
22. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. et al. // *Circulation.* – 2004. – №109. – P. 551-556.