

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИКЛИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

М.Ю. Альтиулер

*Кафедра госпитальной терапии (зав. — доктор мед. наук А.П. Ребров)
Саратовского государственного медицинского университета*

В центре внимания современной диабетологии находится сосудистая патология как основная причина инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом. Большинство исследователей считают, что увеличение коагулирующей активности крови, и в первую очередь усиление адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, не только обуславливает внутрисосудистое тромбообразование, но и играет большую роль в развитии и прогрессировании диабетической микроангиопатии. Некоторые специалисты рассматривают сахарный диабет как тромбопатическое заболевание, сопровождающееся гиперактивностью тромбоцитов и увеличенной внутрисосудистой агрегационной способностью, приводящей к развитию тромбоза сосудов. Патогенетическое лечение сахарного диабета должно включать как обязательный компонент коррекцию внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее подходящим средством для этого, на наш взгляд, может явиться тиклид (ticlopidin hydrochlorid), обладающий широким спектром антиагрегационного действия на тромбоциты.

Целью работы было изучение влияния тиклида на показатели гемостаза и клинические проявления диабетической микроангиопатии у больных сахарным диабетом II типа.

Обследованы 30 больных сахарным диабетом II типа в стадии компенсации. Возраст больных варьировал от 45 до 65 лет, длительность заболевания — от одного месяца до 22 лет. У 67,4% больных отмечалось ожирение различной выраженности. Все больные получали пероральные сахароснижающие препараты. У 21 больного наблюдалась ретинопатия I—II стадии и ангиопатия сосудов нижних конечностей. Чтобы исключить отрицательное влияние на гемокоагуляцию и микроциркуляцию других патологических состояний, контингент больных для обследования подбирали без

сопутствующих заболеваний и выраженного атеросклероза. Контрольная группа состояла из 20 здоровых лиц с нормальной массой тела, неотягощенных сахарным диабетом в семейном анамнезе.

Использовали метод определения антитромбогенных свойств сосудистой стенки (антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической), основанный на создании кратковременной (5 мин) локальной ишемии. Последнюю вызывали путем накладывания манжеты тонометра на плечо больного, что создавало в ней давление, превышающее систолическое на 10 мм Нг. Такая манипуляция ведет к освобождению из эндотелия сосудов здоровых людей в кровь простациклина, антитромбина и активаторов плазминогена (манжеточная проба).

Агрегацию тромбоцитов определяли методом, предложенным в 1989 г. З.А. Габасовым и соавт., разработанным в КНЦ АН РФ. В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в концентрации 2,5 мкМ. Содержание антитромбина III находили по методу Р. Марбэта, фибринолитическую активность — по лизису фибрина при инкубации испытуемой плазмы на стандартных фибриновых пластинах, активность активаторов плазминогена — по Лассену, активность антиплазмина — по методу Бликса в модификации В.Ф. Киричука, концентрация фибриногена — по Р.А. Рутберг. Кровь брали в силиконированные пробирки, в качестве стабилизатора использовали 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 1:9. Все полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. Исследования проводили до и после курса терапии тиклидом (тиклопидином), синтезированным фирмой “Санофи” (Франция). Препарат назначали на фоне сахароснижающей антидиабетической терапии в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 1,5 месяца.

Нами выявлены значительные нарушения в системе гемостаза у больных сахарным диабетом II типа, особенно с клинически выраженными микроангиопатиями, что согласуется с литературными данными [1—4]. При проведении манжеточной пробы у обследованных больных в отличие от здоровых лиц снижения агрегационной активности тромбоцитов не отмечалось. Наблюдалось достоверное повышение скорости и степени агрегации, увеличение времени агрегации, снижение степени дезагрегации, что связано с отсутствием выброса из эндотелия стенки сосудов простациклина, антикоагулянтов, улучшающих реологические свойства крови. На фоне высокой функциональной активности тромбоцитов отмечались явная депрессия фибринолитической системы крови, снижение активности активаторов плазминогена и активация мощных ингибиторов фибринолиза — антиплазминов, а также низкий уровень антитромбина III, который, скорее всего, расходуется на инактивацию тромбина.

Описанные изменения состояния сосудистой стенки нарастали по мере развития диабетической микроангиопатии. У больных с ожирением сдвиги в системе гемостаза были более выраженными, чем при диабете без ожирения. Повышенную склонность к гиперкоагуляции следует рассматривать не только как следствие диабета, но и как результат влияния сопутствующего ожирения. Выявлена сильная корреляция ($r = 0,7-0,85$) с высокой степенью достоверности между антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью стенки сосудов у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом.

На фоне 1,5-месячного лечения тиклидом у обследованных больных наблюдался явный клинический эффект: уменьшение чувства онемения ног, парестезий, боли, утомляемости при ходьбе, судорог у больных с микроангиопатиями сосудов нижних конечностей.

Анализ манжеточной пробы у этих больных показал, что по окончании курса лечения тиклидом антитромбогенный потенциал сосудистой стенки превосходил таковой до его начала. Так, адекватный антиагрегационный ответ на манжеточную пробу был зарегистрирован в 87% случаев. Кроме того, отмеча-

лись значительное снижение амплитуды и скорости АДФ-индуцированной агрегации ($P < 0,001$), появление дезагрегации. Возрастала общая фибринолитическая активность. По-видимому, тиклид, подавляя агрегацию тромбоцитов, способствовал и снижению их антифибринолитической активности. Не исключается и связь активации фибринолиза с воздействием тиклида на эндотелий сосудов. Уровень фибриногена был повышенным как до лечения тиклидом, так и после него. Крайне важным является то, что механизм действия тиклида отличается от такового других антитромбоцитарных препаратов. Он не ингибирует циклооксигеназу и не препятствует продукции простациклинов, как аспирин, не ингибирует фосфодиэстеразу и не изменяет концентрацию цАМФ в тромбоцитах. Тиклид, по данным литературы, вызывает специфическое ингибирование АДФ-зависимой активации гликопротеиновых IIb-IIIa рецепторов тромбоцитов, которое является этапом агрегации тромбоцитов независимо от вызвавших ее причин [5].

Таким образом, исходя из данных литературы и полученных нами результатов, мы можем рекомендовать тиклид в лечении больных с диабетическими микроангиопатиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Морозова Т.П., Чачиашвили М.В., Балуда М.В.// Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике. — М., 1987.
2. Ена Я.М., Сушко Е.А., Волковская Т.Г. и др.// Пробл. эндокринол. — 1991. — № 5. — С. 64—70.
3. Standl E.// Diabet. Res. Clin. Pract. — 1988. — Vol. 4. — P.11—14.
4. Vokovich T.C., Schernthaner G.// Diabetes. — 1986. — Vol. 35. — P. 617—619.
5. Tavish D., Faulds D.// Drugs. — 1990. — Vol. 40. — P. 238—259.

Поступила 24.11.96.

EFFICIENCY OF TIKLIDE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF THE II TYPE

M.Yu. Altshuler

Summary

The influence of tiklide on hemostasis indices and clinical manifestations of diabetes microangiopathy in patients with diabetes mellitus of the II type is studied. A pronounced clinical effect is shown, after the course of treatment with tiklide the antithrombogenic potential of a vascular wall is in excess of that before the treatment.