

Влияние препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистую систему

М.В. Шестакова

ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) Росмедтехнологий, Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) характеризуется нарушением действия и секреции инсулина; больные СД 2 составляют 85–90% всех больных диабетом. Гипергликемия при СД 2 нарастает постепенно, и эта форма диабета может длительно оставаться недиагностированной, что ведет к увеличению частоты и опасности осложнений. Основными осложнениями СД 2 являются микро- и макроангиопатии: ретинопатия, нейропатия, нефропатия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения мозгового кровообращения. Риск ИБС у больных диабетом в 2–4 раза, а риск инсульта – в 2 раза выше, чем у лиц без метаболических нарушений [1,2]. До 80% больных СД 2 умирают от сердечно-сосудистых осложнений [3]. Поэтому очень важно, чтобы препарат, выбранный для контроля уровня гликемии, обладал бы также дополнительным кардиопротективным эффектом. Результаты недавно завершеного крупного контролируемого клинического исследования в Дании указывают на способность новых препаратов сульфонилмочевины, таких как гликлазид МВ, уменьшать риск острого коронарного синдрома при СД 2 типа и увеличивать выживаемость больных после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Кардиопротективный эффект связывают с противоатеросклеротическими, антитромботическими и антиоксидантными свойствами гликлазида МВ.

Риск сердечно-сосудистых осложнений при СД 2

Согласно прогнозам ВОЗ, распространенность СД к 2030 г. составит 4,4% [4]. Иными словами, СД будут страдать около 366 млн. человек. Эти прогнозы не учитывают роста распространенности ожирения (известного фактора риска СД 2) и, таким образом, даже недооценивают масштаб «эпидемии диабета».

У больных СД процессы атеросклероза, в том числе коронарных артерий, развиваются быстрее, в более раннем возрасте и раньше приводят к выраженной клинике сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с лицами без метаболических нарушений [5]. Больные диабетом более склонны к артериальному тромбозу вследствие высокой активности тромбообразования и снижения процессов фибринолиза. Ситуация еще более усугубляется наличием автономной нейропатии, которая маскирует симптомы ИБС, приводя к развитию «немой», или безболевого ишемии миокарда, что препятствует своевременной диагностике заболевания.

Риск микро- и макрососудистых осложнений тесно связан с выраженностью гипергликемии. Исследование UKPDS показало, что даже незначительное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) сопровождается уменьшением риска осложнений; наименьший риск наблюдается при значениях этого показателя, близких к норме. В данном проспективном исследовании риск сосудистых осложнений оценивали у 3642 пациентов с СД 2. Снижение уровня HbA1c на 1% уменьшало риск ИМ на 14% (8–2%, $p < 0,0001$) и риска микрососудистых осложнений на 37% (33–41%, $p < 0,0001$) [6] (рис. 1).

Лечение СД

За последнее десятилетие были снижены целевые значения уровня гликемии [7,8]. Так, в последних рекомендациях Международной федерации диабета (IDF) [8] в качестве целевого уровня предлагается принять $HbA1c < 6,5\%$. Возможность достижения еще более низких уровней HbA1c должна способствовать дальнейшему снижению риска сосудистых осложнений.

Основой любой терапии СД 2 является соблюдение низкокалорийной диеты и изменение образа жизни с целью снижения массы тела. Не менее важно контролировать уровень липидов крови и уровень артериального давления. Если не удается добиться необходимых результатов

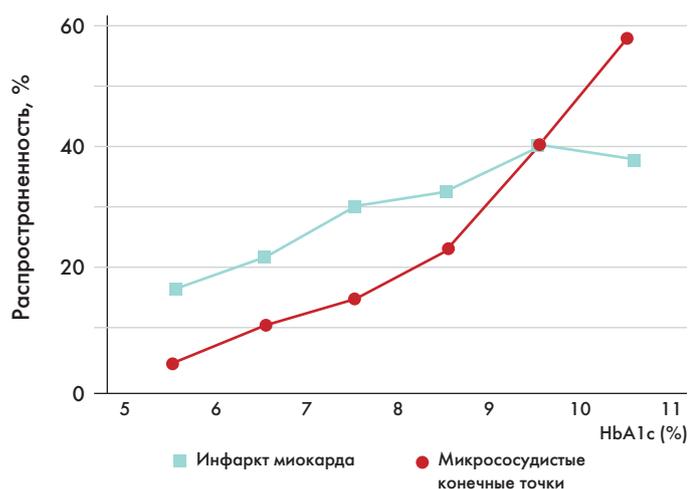


Рис. 1. Частота инфаркта миокарда и микрососудистых осложнений на 1000 пациентов-год в зависимости от уровня HbA1c (по данным исследования UKPDS).

путем изменения образа жизни, врач может назначить больному пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфонилмочевины и бигуанидов (метформин). Метформин снижает печеночную инсулинорезистентность, приводя к уменьшению выброса глюкозы печенью, и не влияя на уровень инсулина в плазме натошак, так как этот препарат не обладает прямым действием на секрецию инсулина поджелудочной железой. Препараты сульфонилмочевины, напротив, являются стимуляторами секреции инсулина. Они вызывают закрытие калиевых аденозинтрифосфатзависимых (К-АТФ) каналов в цитоплазматической мембране β -клеток поджелудочной железы. К-АТФ-каналы присутствуют и во многих других тканях, особенно в миокарде и гладкомышечных клетках сосудов, где играют роль в процессах ишемического preconditionирования и вазодилатации. В зависимости от силы воздействия на различные подтипы К-АТФ-каналов в клетках поджелудочной железы, сердца и сосудов разные препараты класса сульфонилмочевины оказывают различное фармакологическое действие. Так, закрытие К-АТФ-каналов кардиомиоцитов может нарушать защитный процесс ишемического preconditionирования. Появление препаратов сульфонилмочевины, селективно воздействующих только на К-АТФ-каналы поджелудочной железы, позволило эффективно контролировать гликемию, не нарушая кардиопротективных процессов [9]. К таким препаратам относятся гликлазид МВ.

В исследовании UKPDS оценивали также эффективность диеты, препаратов сульфонилмочевины, метформина и инсулина в качестве длительной монотерапии [10]. Через 3 года монотерапии у 50% пациентов уровень HbA_{1c} не соответствовал целевым значениям и превышал 7%. В связи с этим больные были переведены на комбинированную сахароснижающую терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином. Поскольку эти препараты имеют совершенно разные механизмы действия, но примерно одинаково снижают гликемию, то их сочетанное применение усиливает эффект каждого.

Клиническое подтверждение кардиопротективного эффекта пероральных противодиабетических средств

В исследовании UKPDS не было выявлено достоверного уменьшения риска макрососудистых осложнений, несмотря на достижение целевых значений гликемии при интенсивной терапии. Единственным исключением явилось использование метформина у больных СД 2 с ожирением [11]. У 342 пациентов с ожирением, получавших метформин, риск летальных исходов от диабета ($p=0,0034$), любых причин ($p=0,021$) и инсульта ($p=0,032$) оказался ниже, чем у больных, получавших другие сахароснижающие препараты (265 пациентов принимали хлорпропамид; 277 – глибенкламид; 409 – инсулин). Более того, у больных, получавших метформин, риск ИМ был

на 39% ниже, чем в группе пациентов, получавших традиционное лечение (411 больных с ожирением только на диете); риск всех сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, внезапная смерть, стенокардия, инсульт и периферические заболевания) снижался на 30% [11]. Этот эффект нельзя было отнести только на счет улучшения контроля гликемии, что позволило предполагать наличие у метформина дополнительных кардиопротективных механизмов действия (например, активацию фибринолиза). Кроме того, в группе больных, получавших метформин, отмечалось снижение массы тела и более редкое развитие гипогликемий по сравнению с другими группами. Поэтому метформин рекомендован в качестве препарата выбора у пациентов с избыточным весом или ожирением, страдающих СД 2, при условии переносимости побочных эффектов препарата (главным образом желудочно-кишечных) и отсутствия противопоказаний к его применению (нарушение функции почек).

В ходе UKPDS применение глибенкламида и хлорпропамиды не было связано с учащением заболеваемости и смертности [12]. Однако существуют данные о том, что более «старые» препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид и толбутамид) нарушают ишемическое preconditionирование, т.е. процесс адаптации миокарда к ишемии после ряда повторяющихся эпизодов преходящей ишемии средней тяжести [13,15]. Это может служить причиной увеличения риска ИМ и худшего прогноза после перенесенного ИМ при приеме указанных препаратов.

Недавно в Дании было завершено сравнительное исследование риска ИМ у больных диабетом, принимающих различные препараты сульфонилмочевины, другие пероральные сахароснижающие препараты или инсулин, и у лиц без СД [16]. Это контролируемое популяционное исследование включало около 9% всего населения Дании в период с 1994 по 2002 г. Было проанализировано 6738 случаев первичной госпитализации с диагнозом ИМ, из которых 867 случаев (12,9%) были связаны с СД. Также были проанализированы назначения противодиабетических средств перед госпитализацией: 1) препараты нового поколения из группы сульфонилмочевины (гликлазид МВ и глимепирид); 2) препараты старого поколения из группы сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид и толбутамид) и 3) препараты, не относящиеся к группе сульфонилмочевины (метформин [78%], акарбоза [19%] и репаглинид [3%]). Оценивали отношение шансов (OR) между развитием ИМ и смертностью в течение 30 дней в зависимости от приема различных противодиабетических средств, учитывая возможные побочные факторы (по 10 человек контрольной группы для каждого случая) (табл. 1).

Исследование позволило заключить, что прием любого противодиабетического средства увеличивает риск ИМ. Однако поскольку риск ИМ у больных, принимающих противодиабетические средства, был ниже, чем у больных диабетом, не использующих лекарственные средства, можно утверждать, что лекарственная терапия при СД уменьшает риск развития сердечно-сосудистых

Таблица 1

Отношение шансов (OR) для инфаркта миокарда в соответствии с противодиабетическим лечением за 90 дней до госпитализации, по сравнению с пациентами, не страдающими диабетом, учитывая посторонние факторы*

Противодиабетические препараты	Основная группа (n=6636)	Контрольная группа (n=66839)	OR для инфаркта миокарда
Препараты сульфонилмочевины нового поколения	56	322	1,36 (1,01-1,84)
Глимепирид	35	205	1,36 (0,93-1,99)
Гликлазид МВ	21	117	1,37 (0,84-2,22)
Препараты сульфонилмочевины старого поколения	305	1306	2,07 (1,81-2,37)**
Глибенкламид	206	889	2,08 (1,77-2,45)
Глипизид	72	317	1,97 (1,50-2,58)
Толбутамид	27	100	1,48 (1,48-3,64)
Пероральные противодиабетические препараты, не относящиеся к группе сульфонилмочевины	31	177	1,38 (0,90-2,11)
Больные диабетом, не принимающие лекарственных средств	189	423	3,51 (2,92-4,22)

*Учитывались такие факторы, как гипертензия, хронический бронхит и эмфизема легких, алкоголизм и цирроз печени, назначение антигипертензивных препаратов, гиполипидемических средств, высоких доз аспирина, ингибиторов тромбообразования, антикоагулянтов для внутреннего применения, заместительной гормональной терапии и нитратов до госпитализации по причине инфаркта миокарда.
** $p=0,01$ по отношению к новым препаратам из группы сульфонилмочевины.

Таблица 2

Изменения толщины интимы и меди сонной артерии за 3-летний период наблюдения у больных СД2 типа

Показатель	Глибенкламид (n=59)	Глибенкламид и метформин (n=29)	Гликлазид МВ (n=30)
Годовое среднее изменение толщины интимы меди, мм	0,064±0,045	0,003±0,048**	0,032±0,036*
Годовое максимальное изменение толщины интимы меди, мм	0,114±0,131	0,041±0,105*	0,044±0,106*

*Значимые различия с глибенкламидом, $p<0,05$; ** значимые различия с гликлазидом МВ, $p=0,043$.

заболеваний. Среди групп больных, принимавших перед госпитализацией различные противодиабетические средства, имелась значительная разница по риску ИМ. У больных, принимающих препараты сульфонилмочевины старого поколения, этот риск (OR=2,07; 95% доверительный интервал, 1,81–2,37) был выше ($p=0,01$), чем у больных, использующих препараты сульфонилмочевины нового поколения (OR=1,36; 95% доверительный интервал, 1,01–1,84), и у больных, принимающих противодиабетические средства, не относящиеся к группе сульфонилмочевины (OR=1,38; 95% доверит. интервал,

0,90–2,11). В ходе дальнейшего наблюдения оценивали смертность в течение 30 дней после ИМ среди больных, принимавших различные препараты (рис. 2). Наименьший показатель смертности наблюдался у больных, принимавших гликлазид МВ (9,5%; скорректированный OR=0,34, 95% доверительный интервал 0,08–1,44) и препараты, не относящиеся к группе сульфонилмочевины (преимущественно метформин) (22,6%; скорректированный OR=0,69; 95% доверительный интервал 0,27–1,76).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что риск ИМ у больных СД 2 может быть снижен при выбо-

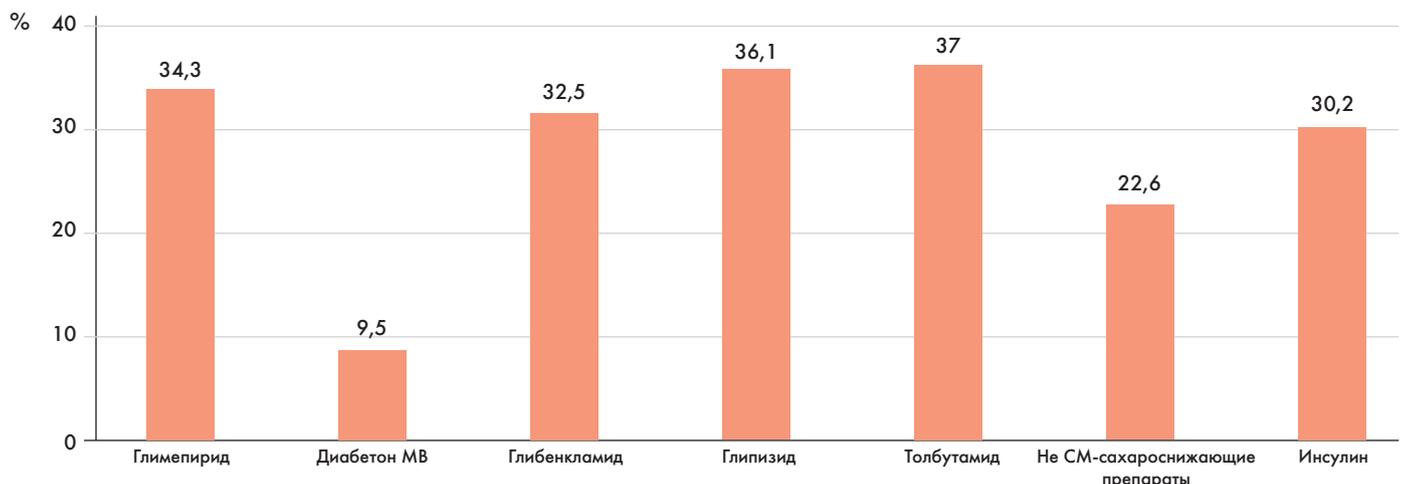


Рис. 2. Зависимость показателей смертности (%) через 30 дней после первого инфаркта миокарда от принимаемых противодиабетических препаратов, назначенных за 90 дней до госпитализации, по сравнению с пациентами, не страдающими диабетом (СМ = препараты сульфонилмочевины).

ре препаратов из группы сульфонилмочевины нового поколения. Это совпадает с данными, касающимися ишемического preconditionирования [13, 14]. Более того, оказалось, что только у пациентов, принимающих гликлазид МВ или метформин (но не глимепирид), уменьшилась смертность через 30 дней наблюдения и, таким образом, увеличилась выживаемость после ИМ. Низкий уровень смертности от ИМ при приеме гликлазида МВ и метформина мог быть случайным результатом, связанным с малым числом наблюдений. Однако применение метформина и раньше ассоциировалось с уменьшением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [11, 17]. Johnsen и соавт. [16] предполагают, что кардиопротективное действие гликлазида МВ объясняется уменьшением свободнорадикальной активности, противотромботическим эффектом и отсутствием влияния на ишемическое preconditionирование, поскольку препарат не воздействует на К-АТФ-каналы кардиомиоцитов.

Доклинические данные по кардиопротекторному действию препаратов сульфонилмочевины

Ряд доклинических испытаний подтверждает преимущество препаратов группы сульфонилмочевины нового поколения по сравнению с их предшественниками в отношении кардиопротективного эффекта.

Ишемическое preconditionирование

Исследования на искусственных саркоплазматических К-АТФ-каналах показали, что препараты сульфонилмочевины нового поколения, в отличие от старых, обладают более высоким сродством к панкреатическим рецепторам сульфонилмочевины (SUR1) и меньшим сродством к сердечным и сосудистым рецепторам SUR2A и SUR2B [18]. У крыс с ИМ сравнивали влияние глибенкламида, гликлазида МВ на ишемическое preconditionирование и кардиопротективные свойства антиангинального средства никорандила [19].

Сердце крыс подвергалось локальной ишемии в течение 25 мин с последующей 2-часовой реперфузией, после чего оценивали отношение размеров зоны инфаркта и зоны риска инфаркта. В начале эксперимента животным в случайном порядке вводили внутривенно растворы плацебо, гликлазида МВ или глибенкламида. Затем опять же в случайном порядке каждая крыса была определена в группу контроля, ишемического preconditionирования (двукратная ишемия по 5 мин и 5 мин реперфузии) или группу, получавшую никорандил. Размер зоны ишемии в группе ишемического preconditionирования (15,0±1,1%) и группе никорандила (25,5±4,2%) был значительно меньше, чем в контрольной группе (44,1±3,2%) (p<0,005). Введение глибенкламида полностью устраняло защитный эффект ишемического preconditionирования (40,8±4,6%) и никорандила (39,5±5,1%), тогда как гликлазид МВ не влиял на процесс ишемического preconditionирования (20,4±1,9%) или кардиопротекцию, вызванную никорандилом (23,6±2,2%) (p<0,005).

Эти результаты были недавно подтверждены на миокарде человека (ушко правого предсердия, взятое во время хирургических вмешательств) [20]. В этих исследованиях глибенкламид (0,1, 1, 3 мкмоль/л) и гликлазид МВ (1, 10, 30 и 100 мкмоль/л) назначались пациентам за 10 мин до ишемического preconditionирования. Глибенкламид во всех тестируемых концентрациях препятствовал кардиопротекторному действию, тогда как гликлазид МВ – только в концентрациях выше терапевтических (30 и 100 мкмоль/л). Таким образом, больным СД с ИБС можно назначить гликлазид без риска потери кардиопротективных эффектов ишемического preconditionирования.

Противотромботическая и фибринолитическая активность

При СД часто наблюдаются нарушения свертывания системы крови (увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, уменьшение времени полужизни тромбоцитов, геморрагии и снижение фибринолиза), что приводит к повышенной коагуляции. Нарушенная реактивность

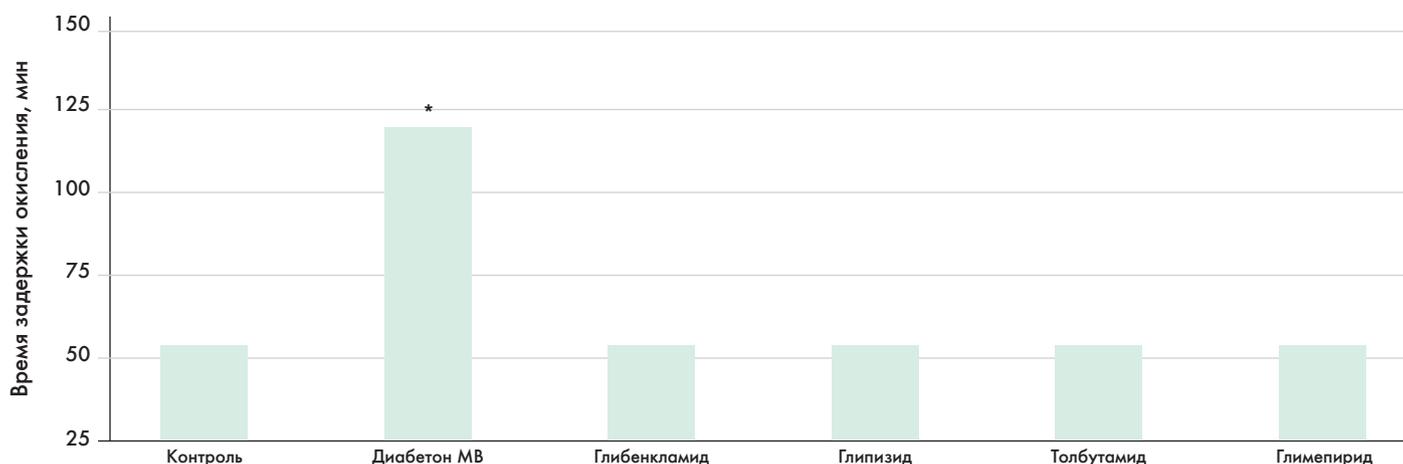


Рис. 3. Эффекты препаратов группы сульфонилмочевины (1 мкмоль/л) на окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в тестах *in vitro* [29].

*p<0,001 по отношению к контрольной группе.

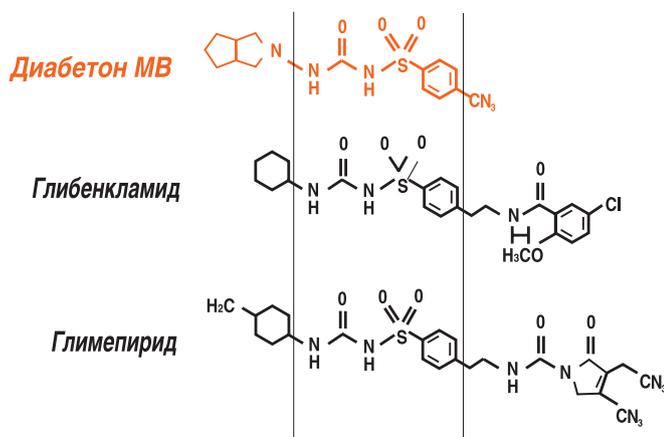


Рис.4. Химические структуры Диабетона МВ, глибенкламида и глимепирида [30].

тромбоцитов при СД является следствием изменения баланса простагландинов, то есть увеличения концентрации тромбоксана А₂ (ТХА₂), ответственного за агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию, и уменьшения количества простаглицлина (PGI₂), имеющего антиагрегантные свойства и регулирующего вазодилатацию. У 25 больных СД 2 изучали влияние гликлазида МВ на соотношение ТХА₂/PGI₂ и противотромботическую активность [21]. Пациенты, до того принимавшие глибенкламид или комбинацию глибенкламида и фенформина, на 3 мес были переведены на гликлазид МВ (80 мг/сут [n=2]; 160 мг/сут [n=21]; или 240 мг/сут [n=2]). За 3 нед до начала исследования были отменены все препараты, влияющие на синтез простагландинов и липидный метаболизм. У всех больных определяли уровни глюкозы натощак, липидов, инсулина, ТХВ₂ (метаболита ТХА₂) и 6-кето-простаглицлина F_{1α} (6-KPGF_{1α}, метаболита PGI₂).

Через 3 мес терапии гликлазидом МВ уровень ТХВ₂ снизился почти на 50%, в то время как уровень 6-KPGF_{1α} увеличился примерно на 50% [21]. Соотношение ТХА₂/PGI₂ снизилось с 4,6 до 1,6. Уровни глюкозы плазмы крови натощак и инсулина в крови под действием терапии не изменились. Аналогичные результаты получены и на животных [22]. Таким образом, гликлазид МВ улучшает баланс простагландинов у человека.

Другим важным фактором, способствующим развитию атеросклероза при СД, является нарушение активности фибринолитической системы, зависимой от функции эндотелиальных клеток сосудов. У больных СД 1 (без остаточной функции β-клеток) гликлазид МВ увеличивал содержание тканевого активатора пламиногена (ТАП) и снижал концентрацию богатого гистидином гликопротеина [23-24]. Эти эффекты наблюдались независимо от влияния препарата на метаболический статус пациентов. Гликлазид МВ может увеличивать концентрацию ТАП у больных СД 2, но его исходная активность чрезвычайно низка, что является фактором риска ИМ у больных с ИБС [25]. Результаты этих исследований говорят о том, что гликлазид МВ можно использовать у пациентов с нарушением эндотелиального

фибринолиза. Предполагается, что ускорение фибринолиза под влиянием гликлазида МВ обусловлено действием гепарина на эндотелиальную тканевую ТАП систему. У мышей с диабетом гликлазид МВ усиливает синтетические процессы и замедляет распад гликозаминогликанов.

Антиоксидантный эффект

Избыток глюкозы при СД способствует усилению перекисного окисления липидов. Нагрузка глюкозой снижает активность антиоксидантной системы у человека [27]. Кроме того, конечные продукты гликирования (КПГ) участвуют в образовании свободных радикалов [28] и инактивируют эндогенные антиоксиданты (глутатион, витамин Е, витамин С и каротиноиды).

Антиоксидантные свойства различных препаратов сульфонилмочевины изучались *in vitro* [29] на пробах крови больных СД 2 и здоровых лиц. Антиоксидантный эффект 1 мкмоль гликлазида МВ, глимепирида, глибенкламида, толбутамида и глипизида оценивали по общей антиоксидантной способности плазмы (АОСП) и по чувствительности липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) к окислению. Результаты по окислению ЛПНП (см. рис. 3) четко показывают, что существуют различия между препаратами сульфонилмочевины даже в эквивалентных терапевтических дозах в отношении их антиоксидантного эффекта. Только гликлазид МВ существенно увеличивал устойчивость ЛПНП к окислению. Схожие результаты получены и в отношении АОСП; только гликлазид МВ значительно увеличивал антиоксидантный потенциал плазмы (с 1,09±0,11 до 1,23±0,11 ммоль/л (p<0,01), таким образом уменьшая окислительный стресс.

Данные *in vitro* были подтверждены *in vivo* в 10-месячном исследовании больных СД 2 [29]. Лечение гликлазидом МВ улучшало все показатели окислительного стресса: снижался уровень 8-изопростаноидов (маркеров окисления липидов) и увеличивались антиоксидантные параметра АОСП, активность супероксиддисмутазы и уровень тиолов. Эти изменения не зависели от показателей HbA_{1c}. Таким образом, гликлазид МВ обладает свойством «ловушки» свободных радикалов, что делает его уникальным препаратом в группе сульфонилмочевины. Авторы приписывают это свойство специфическим особенностям молекулярной формулы гликлазида МВ (рис. 4) и именно этим объясняют эффективность данного препарата в отношении сосудистых осложнений СД.

Антиатерогенный эффект

Окислительный стресс и гликирование играют огромную роль в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений СД. Гликлазид МВ не только снижает уровень глюкозы в крови, но и выполняет функцию «ловушки» свободных радикалов [31], что указывает на его преимущество перед другими препаратами. У больных СД 2 исследовали толщину интимы и меди сонной артерии методом ультразвуковой доплерографии в начале и в конце 3-летнего наблюдения [32]. Пациенты

до начала исследования принимали противодиабетические средства: глибенкламид ($n=59$); гликлазид МВ ($n=30$) и комбинацию глибенкламида и метформина ($n=29$) (табл. 2). Мультивариантный регрессионный анализ позволил оценить влияние препаратов отдельно от их воздействия на HbA_{1c} , липидный профиль и артериальное давление. Этот анализ показал, что гликлазид МВ или метформин в отличие от глибенкламида значительно ($p<0,05$) и независимо ограничивали увеличение толщины интимы меди сосуда. Авторы предполагают, что антиатерогенный эффект метформина обусловлен его фибринолитическими свойствами и способностью модулировать образование реактивных форм кислорода. Антиатерогенный эффект гликлазида МВ может быть связан с его способностью нейтрализовать свободные радикалы, восстанавливать функцию эндотелия и уменьшать реактивность тромбоцитов [32].

Заключение

Исследование UKPDS [6] показало, что хороший контроль гликемии у больных СД 2 может предотвратить сердечно-сосудистые осложнения. Тем не менее оказалось, что существуют различия между разными вариантами противодиабетического лечения в отношении их кардиопротективного действия. Недавние клинические испытания [16] выявили значительные различия между препаратами сульфонилмочевины разных поколений в отношении их влияния на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Защитные свойства препаратов нового поколения, таких как гликлазид МВ, связывают как с их антиатерогенным, антитромботическим и антиоксидантным эффектами, так и с отсутствием влияния на ишемическое прекондиционирование.

Литература

- Bell DS. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care*. 1994;17:213-219.
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S14-S21.
- Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care*. 1992;15:1141-1155.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-1053.
- Feener EP, Dzau VJ. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14 ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2005:867-883.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-412.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:S4-S36.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global Guidelines for Type 2 Diabetes*. 2005. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:950-956.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281:2005-2012.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-865.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-853.
- Klepzig H, Kober G, Matter C, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J*. 1999;20:439-446.
- Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:531-537.
- Tomai F, Crea F, Gasparidone A, et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K^+ channel blocker. *Circulation*. 1994;90:700-705.
- Johnsen SP, Monster TBM, Olsen ML, et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther*. 2006. In press.
- Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2244-2248.
- Gribble FM, Ashcroft FM. Sulfonylurea sensitivity of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels from beta cells and extrapancreatic tissues. *Metabolism*. 2000;49:3-6.
- Maddock HL, Siedlecka SM, Yellon DM. Myocardial protection from either ischaemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2004;18:113-119.
- Loubani M, Fowler A, Standen NB, Galinanes M. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium. *Eur J Pharmacol*. 2005;515:142-149.
- Fu ZZ, Yan T, Chen YJ, Sang JQ. Thromboxane/prostacyclin balance in type II diabetes: gliclazide effects. *Metabolism*. 1992;41:33-35.
- Fujitani B, Maeda T, Tsuboi T, et al. Effect of gliclazide on prostaglandin and thromboxane synthesis in guinea-pig platelets. *Thromb Res*. 1983;21:103-110.
- Gram J, Jespersen J, Kold A. Effects of an oral antidiabetic drug on the fibrinolytic system of blood in insulin-treated diabetic patients. *Metabolism*. 1988;37:937-943.
- Gram J, Munkvad S, Kold A, et al. Effect of an oral antidiabetic drug (gliclazide) on inhibition of coagulation and fibrinolysis studied in insulin-treated patients (type 1). *Fibrinolysis*. 1989;3:153-158.
- Gram J, Kold A, Jespersen J. Rise of plasma t-PA fibrinolytic activity in a group of maturity onset diabetic patients shifted from a first generation (tolbutamide) to a second generation sulphonylurea (gliclazide). *J Intern Med*. 1989;225:241-247.
- Duhault J, Boulanger M, Longchamp M. Gliclazide and the microvascular system. *R Soc Med*. 1980;20:9-18.
- Ceriello A, Bortolotti N, Crescentini A, et al. Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Eur J Clin Invest*. 1998;28:329-333.
- Mullarky CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;173:932-939.
- O'Brien RC, Luo M, Balazs N, Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J Diabetes Complications*. 2000;14:201-206.
- Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia*. 2003;46:875-891.
- Scott NA, Jennings PE, Brown J, Belch JJ. Gliclazide: a free radical scavenger. *Eur J Pharmacol*. 1991;208:175-177.
- Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47:1906-1913.