

Терапия глибенкламидом: за или против?

Викулова О.К., Шестакова М.В.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Безопасность сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) является одной из наиболее широко обсуждаемых проблем в последние годы. И хотя однозначного мнения по данной проблеме нет, по данным ряда исследований терапия глибенкламидом ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистой патологии, в частности инфаркта миокарда, и риска смертности по сравнению с другими препаратами СМ (гликлазидом и глимепиридом).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, глибенкламид, гипогликемия, смертность

Glibenclamide therapy: pros and cons

Vikulova O.K., Shestakova M.V.

Endocrinological Research Centre, Moscow

The safety of antidiabetic medications has received much attention in the recent past. Although concerns on the safety of glibenclamide therapy is controversial, some studies showed an increased risk of cardiovascular morbidity (f.e. myocardial infarction) and risk of mortality in subjects using glibenclamide, but not other SU (gliclazide or glimepiride)

Key words: diabetes mellitus type 2, glibenclamide, hypoglycemia, mortality

Безопасность сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) является одной из наиболее широко обсуждаемых проблем современной диабетологии. Хронические коморбидные состояния при СД2, такие как нарушение функции почек и печени, сердечно-сосудистые осложнения могут значительно ограничить возможность назначения ряда сахароснижающих препаратов. Вопросы сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с СД2, большинство из которых уже имеют сердечно-сосудистую патологию, часто недиагностированную, стоят наиболее остро.

Впервые сведения о негативном влиянии производных сульфонилмочевины (СМ) на сердечно-сосудистую систему описаны в начале 70-х годов XX в. Это были результаты исследования University Group Diabetes Program (UGDP) [1], включившего 1527 больных СД2. При сравнении терапии толбутамидом, фенформинном или инсулином (ленте) и плацебо было обнаружено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда или смерть от цереброваскулярных осложнений) в группе больных, получавших лечение толбутамидом, была достоверно выше, чем в любой другой группе. И хотя последующие крупные исследования, в том числе UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [2] и ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) [3], не подтвердили данные о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений на терапии СМ, данные в отношении безопасности отдельных представителей этого класса (глибенкламида) остаются достаточно противоречивыми.

Глибенкламид и риски смертности

В основе потенциальных негативных сердечно-сосудистых эффектов глибенкламида рассматриваются два основных механизма — влияние на феномен ишемического preconditionирования (ИПК) и гипогликемии.

ИПК: в сердце K^+ -АТФ-зависимые каналы в нормальных условиях находятся в закрытом состоянии. Они открываются в ответ на метаболический стресс, который возникает, например, при ишемии. Это индуцирует физиологический ответ для предупреждения повреждения миокарда, получивший название ИПК.

Установлено, что связывание глибенкламида с рецепторами миокарда способствует закрытию K^+ -АТФ-зависимых каналов, тем самым блокируя механизм ИПК [4, 5]. В отличие

от глибенкламида, гликлазид, селективно взаимодействующий только с рецептором β -клетки [6], и глимепирид, обладающий не более чем 20% активностью глибенкламида в отношении рецепторов миокарда [7], не влияют на этот крайне важный защитный механизм. Однако могут ли различия в селективности рецепторного взаимодействия привести к повышению клинически значимых рисков, в том числе сердечно-сосудистых исходов?

Повышение риска общей и, в ряде случаев, сердечно-сосудистой смертности на терапии глибенкламидом по сравнению с другими препаратами СМ показано многими исследованиями, в том числе по данным крупных национальных регистров.

В этом отношении очень интересны данные крупного популяционного исследования 2011 г. [8], спланированного именно для изучения сердечно-сосудистого риска и смертности на терапии различными секретагогами по сравнению с метформинном. После завершения UKPDS [9] метформин, показавший достоверное снижение риска развития сердечно-сосудистых исходов при СД2, часто используется в качестве стандарта для изучения эффектов других сахароснижающих препаратов. В анализ были включены данные Датского национального регистра всех пациентов в возрасте старше 20 лет, начавших терапию секретагогами или метформинном с 1997 по 2006 гг. Большинство пациентов (77%) получали секретагоги или метформин в монотерапии в течение всего периода наблюдения, который в среднем составил 3,3 года. В общей сложности было включено 107 806 пациентов, из них 9607 — с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе. В качестве конечных точек оценивались общая, сердечно-сосудистая смертность и комбинированная точка, включавшая ИМ, инсульт или сердечно-сосудистую смерть.

Результаты анализа показали достоверное повышение риска общей смертности и комбинированной сердечно-сосудистой точки на терапии глибенкламидом у пациентов без ИМ и еще большее повышение рисков у пациентов с ИМ в анамнезе, достигавшее статистически значимых различий и по риску сердечно-сосудистой смертности. Аналогичные данные получены в группах других неселективных препаратов СМ — толбутамида, глипизиды и глимепирида, как у больных с ИМ, так и без. И напротив, риски общей и сердечно-сосудистой смертности на терапии гликлазидом и репаглинидом значимо не отличались от группы метформина и между собой (табл. 1).

Таблица 1

Риск общей, сердечно-сосудистой смертности и комбинированной сердечно-сосудистой точки (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на терапии различными секретагогами по сравнению с метформином [8]

Препараты	Общая смертность		Сердечно-сосудистая смертность		ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Без ИМ в анамнезе						
Метформин	1		1		1	
Глибенкламид (n=7412)	1,13 (1,02–1,25)	0,03	1,13 (0,98–1,31)	0,10	1,16 (1,04–1,29)	0,009
Глипизид (n=4981)	1,16 (1,03–1,30)	0,02	1,24 (1,06–1,46)	0,009	1,24 (1,09–1,40)	0,001
Толбутамид (n=3879)	1,12 (0,99–1,26)	0,08	1,16 (0,98–1,36)	0,02	1,17 (1,03–1,33)	<0,001
Глимепирид (n=22340)	1,27 (1,18–1,36)	<0,001	1,26 (1,14–1,39)	0,001	1,29 (1,20–1,39)	<0,001
Гликлазид (n=4739)	1,05 (0,91–1,21)	0,50	1,15 (0,95–1,39)	0,15	1,18 (1,02–1,36)	0,03
Репаглинид (n=1931)	1,00 (0,78–1,29)	0,98	1,03 (0,37–2,83)	0,96	0,87 (0,49–1,54)	0,87
ИМ в анамнезе						
Метформин	1		1		1	
Глибенкламид (n=594)	1,34 (1,03–1,75)	0,031	1,40 (1,04–1,88)	0,03	1,10 (0,85–1,41)	0,50
Глипизид (n=515)	1,58 (1,19–2,09)	0,002	1,53 (1,06–2,21)	0,02	1,54 (1,12–2,10)	0,008
Толбутамид (n=329)	1,46 (1,06–2,01)	0,02	1,85 (1,67–2,92)	0,009	1,44 (1,01–2,05)	0,04
Глимепирид (n=1952)	1,30 (1,08–1,57)	0,007	1,29 (1,04–1,60)	0,02	1,22 (1,30–1,46)	0,03
Гликлазид (n=447)	0,85 (0,61–1,17)	0,32	0,75 (0,52–1,08)	0,87	0,71 (0,52–1,99)	0,04
Репаглинид (n=163)	1,15 (0,68–1,98)	0,91	1,10 (0,61–2,00)	0,75	1,10 (0,67–1,82)	0,69

При анализе Украинского национального регистра [10], включившего 64 288 пациентов, получавших глибенкламид (n=50 341), глимепирид (n=2479) или гликлазид (n=11 368), терапия гликлазидом и глимепиридом ассоциировалась с достоверно меньшим риском общей смертности по сравнению с глибенкламидом: HR 0,33 (95% CI 0,26–0,41), $p<0,001$ и HR 0,605 (95% CI 0,413–0,886), $p<0,001$, соответственно. Статистическая значимость этого показателя сохранялась после добавления в регрессионную модель таких факторов, как возраст, длительность СД, пол, индекс массы тела (ИМТ), систолическое АД и уровень гликемии натощак (ГН). В отношении сердечно-сосудистой смертности достоверное снижение риска по сравнению с глибенкламидом отмечалось только в группе гликлазида: HR 0,29 (95% CI 0,21–0,38), $p<0,001$. Данные о более благоприятном сердечно-сосудистом прогнозе на терапии гликлазидом не только по сравнению с глибенкламидом, но и глимепиридом, выявленные в двух крупных исследованиях по данным регистров, не могут объясняться только действием на феномен ИПК, поскольку влияние глимепирида на миокард выражено в намного меньшей степени, чем у глибенкламида. Это возвращает нас к принципиальным отличиям в фармакокинетических свойствах гликлазида, а именно: обратимости взаимодействия с рецептором β -клетки, что предупреждает избыточную секрецию инсулина и способствует значимо меньшему риску гипогликемий, подтвержденному данными клинических исследований [11, 12].

В ряде исследований на терапии глибенкламидом выявлено повышение риска развития и ухудшение показателей выживаемости после ИМ [13, 14]. В исследовании по методу случай-контроль, где пациенты без СД, сопоставимые по возрасту и полу, использовались в качестве референсной контрольной группы, было выявлено повышение риска развития ИМ на терапии «старыми» производными СМ (глибенкламидом, толбутамидом, глипизидом): OR 2,07 (1,81–2,37) против 1,36 (1,01–1,84) на терапии глимепиридом/или гликлазидом. Кроме того, именно предшествующая терапия «старыми» не-селективными препаратами ассоциировалась с повышением риска смертности в острой стадии ИМ: 1,29 (1,0–1,67) против 1,0 (0,53–1,90) по сравнению с лицами без СД соответственно [14].

Особый интерес представляют эффекты глибенкламида в группе риска – у пациентов СД в сочетании с ИБС. По дан-

ным крупного регистра Франции [15], включившего 1310 пациентов с ИМ, анализ предшествующей сахароснижающей терапии показал наименьшую смертность в группе пациентов, получавших СМ (3,9%) по сравнению с другими сахароснижающими препаратами (6,4%), инсулином (9,4%) или отсутствием терапии (8,4%), $p=0,014$. При этом внутри класса СМ смертность пациентов на терапии глибенкламидом (7,5%) была достоверно выше по сравнению с гликлазидом/или глимепиридом (2,7%), $p=0,014$.

В ретроспективном анализе с периодом наблюдения $5,0\pm 1,6$ лет, включившем 568 пациентов [16], из которых 378 получали глибенкламид и 190 – гликлазид, терапия глибенкламидом ассоциировалась с достоверным повышением риска общей смертности: HR 2,1 (1,2, 2,7), $p<0,05$. Сердечно-сосудистая смертность в группах глибенкламида и гликлазида составила 1,8 и 1,1% (кумулятивная частота 5,0 против 4,1%, $p<0,05$) соответственно, однако после поправки на возраст и пол различия не достигали статистической значимости. Аналогичная тенденция потери статистической значимости различий в многофакторной модели отмечалась и для нефатальных сердечно-сосудистых исходов. Тем не менее, у пациентов с предшествующей ИБС терапия глибенкламидом явилась значимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии: HR 2,5 (1,1, 5,6), $p=0,034$. В этом же исследовании были отмечены достоверные различия по частоте не сердечно-сосудистой смертности, в том числе с учетом множественных факторов риска (длительности СД, HbA_{1c} , индекса коморбидности): OR 3,1 (1,4, 6,7), $p<0,001$. Большинство не сердечно-сосудистых смертей было связано с онкологической патологией (преимущественно раком поджелудочной железы и легких). Статистически достоверное повышение смертности вследствие онкопатологии в группе глибенкламида сохранялось после поправки на возраст, пол, ИМТ и терапию инсулином и метформином: OR 3,6 (1,1, 11,9), $p<0,05$. Следует отметить, что результаты подобного рода исследований по изучению связанных с терапией эффектов, основанные на эпидемиологических данных, должны восприниматься с определенной долей осторожности. Несмотря на многофакторный анализ, нельзя полностью исключить различия сравниваемых групп по целому ряду определяющих параметров. В частности, в данном исследовании пациенты, получавшие глибенкламид, имели большую длительность СД, более высокий уровень HbA_{1c} , большую ча-

стоту осложнений (нейропатии и микроальбуминурии) и терапии инсулином.

Глибенкламид и аритмии: данные о влиянии глибенкламида на риск развития аритмий наиболее противоречивы. Действительно, ранние исследования 90-х годов указывают на протективное действие препарата [17, 18]. По данным исследования, включившего 232 пациента с СД2 и ИМ и 830 без диабета, наименьшая частота фибрилляции желудочков отмечалась в группе глибенкламида (1,9%) по сравнению с пациентами на терапии другими сахароснижающими препаратами (7,9%, $p < 0,05$) и группой контроля без СД (9,9%, $p < 0,01$) [18]. Однако в более поздних исследованиях продемонстрированы проаритмогенные эффекты глибенкламида в экспериментах на животных [19], а также в клинических исследованиях [15, 20]. Так, в исследовании по данным ранее упоминавшегося регистра пациентов СД2 с ИМ [15], наряду с достоверным повышением риска смертности в группе глибенкламида, было выявлено достоверное увеличение частоты аритмий/или ишемических осложнений (ре-инфарктов, инсультов): 18,3% против 10,9% на терапии гликлазидом/или глимепиридом ($p = 0,037$).

Глибенкламид и гипогликемии

Гипогликемии — наиболее частое осложнение, ассоциируемое с классом СМ. Частота развития гипогликемий на терапии СМ варьирует от 1,8% до 59%, в том числе тяжелых — от 1,9% до 3,5% [21]. Благодаря высокому сродству к рецептору β -клетки, глибенкламид вызывает выраженную стимуляцию инсулиновой секреции, в том числе в межпрандиальный период. Обратной стороной максимальной сахароснижающей эффективности глибенкламида по сравнению с другими препаратами СМ является и самый высокий риск гипогликемий [21, 22]. Гипогликемия — один из мощных провоцирующих факторов ишемии миокарда, рассматривается в качестве независимого предиктора смертности, особенно у больных ИБС [23]. Нужна ли пациентам высокая сахароснижающая эффективность такой ценой — вопрос риторический.

Попробуем проанализировать метаанализ, который авторы Gangji A.S. с соавт. [22] статьи позиционируют как «определенную точку в вопросе влияния глибенкламида на сердечно-сосудистую систему», позволивший им сделать вывод о том, что «применение глибенкламида ассоциируется с более высокой частотой гипогликемических состояний, но не сопровождается повышением риска кардиоваскулярных событий, смерти и повышением массы тела». В метаанализе были использованы данные 21 статьи по 20 исследованиям с периодом наблюдения от 1 месяца до 10 лет, включившим 7047 пациентов. В анализ по гипогликемиям вошли все 20 исследований: из них 17 оценивали риск гипогликемий на терапии глибенкламидом по сравнению с другими секретагогами, в том числе СМ, и еще 3 исследования сравнивали глибенкламид с инсулином. Результаты показали, что по количеству пациентов с по крайней мере одним эпизодом гипогликемии глибенкламид ассоциировался с 52% увеличением риска по сравнению с другими секретагогами (RR 1,52, 95% CI 1,21–1,92) и 83% увеличением риска по сравнению с другими препаратами СМ (RR 1,83, 95% CI 1,35–2,49). По общей частоте гипогликемий на терапии глибенкламидом по сравнению с секретагогами риск был выше на 80% (RR 1,80, 95% CI 1,06–3,09), эти различия оставались значимыми при отборе исследований с приемлемым индексом гетерогенности — 44% (RR 1,44, 95% CI 1,13–1,85). Частота тяжелых гипогликемий на терапии глибенкламидом была в 4 раза выше по сравнению с другими препаратами СМ (4,69 (0,78–28,08)), но поскольку различия по этому показателю не достигали статистической значимости и оценивались только в 2 исследованиях, они не были включены в основные выводы анализа. В то же время выводы об отсутствии риска сер-

дечно-сосудистых событий и смертности основывались на анализе данных всего 3 исследований [2, 24, 25], не включавших гликлазид. Только в 2 исследованиях препаратами сравнения были другие производные СМ — глимепирид [24], хлорпропамид и глипизид в UKPDS [2] — препараты, также оказывающие отрицательное влияние на процессы ИПК, и в одном — репаглинид [25]. Таким образом, анализ, не включавший сравнения с гликлазидом, нельзя считать полным. В данном случае можно скорее говорить не об отсутствии отрицательного действия глибенкламида, а о сравнимом влиянии на сердечно-сосудистые исходы глибенкламида с неселективными препаратами СМ первых поколений и глимепиридом. Кроме того, дизайн ни одного из исследований не предполагал изучения сердечно-сосудистых эффектов и, за исключением UKPDS, период наблюдения в этих исследованиях не был достаточен для их адекватной оценки, что указывается как существенный недостаток самими авторами данного анализа.

Заключение

Очень часто в рутинной клинической практике при назначении сахароснижающей терапии во внимание принимается быстрота наступления эффекта, кратковременная эффективность и, к сожалению, стоимость препарата. Это во многом объясняет широкое назначение глибенкламида. При этом отсроченные эффекты учитываются отнюдь не всегда. Полученная в последние годы доказательная база: результаты исследований ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreTArAx and DIAMicroN Modified Release Controlled Evaluation) [12] и ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [26] убеждают нас в том, насколько важен для долгосрочного прогноза риска осложнений и смертности учет фактора эффективности/безопасности терапии. В настоящее время во всем мире признана необходимость индивидуального подхода к лечению СД2, основанного на индивидуализации целей терапии в зависимости от исходного статуса, потребностей и рисков конкретного пациента.

Безусловно, окончательную точку в вопросах безопасности глибенкламида ставить пока рано. Остается актуальной необходимость организации исследований с использованием современной методологии оценки состояния сердечно-сосудистой системы с целью дальнейшего изучения рисков терапии СМ у больных СД2.

Тем не менее, длительный опыт применения данного препарата и данные клинических исследований уже сейчас позволяют четко выделить категории пациентов с СД2, у которых терапия глибенкламидом может быть сопряжена с повышением рисков: пожилые, пациенты с ИБС и другой тяжелой сердечно-сосудистой патологией, пациенты с хронической болезнью почек (препарат противопоказан при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²), с явлениями автономной нейропатии (снижением или отсутствием распознавания гипогликемий).

На осторожность при назначении терапии глибенкламидом указывают и ведущие рекомендации, регламентирующие тактику лечения СД2 в мире и России. В Консенсусе экспертов Американской Диабетической Ассоциации и Европейской Ассоциации по изучению диабета, в котором препараты СМ рекомендуются в качестве терапии первого ряда при интенсификации лечения СД2, существует поправка: кроме глибенкламида (глибурида) и хлорпропамида (в оригинале «Sulfonylureas other than glybenclamide (glyburide) or chlorpropamide») [27]. Согласно проекту Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 [28], терапия глибенкламидом ограничивается группой резерва при исходном уровне HbA_{1c} от 6,5% до 7,5%: «из препаратов СМ предпочти-

тельно назначение гликлазида МВ или глимепирида. Препарат глибенкламид не рекомендуется в качестве стартового сахароснижающего средства, поскольку ассоциирован с наиболее высоким риском гипогликемий». По мнению экспертов РАЭ, «приоритетом в выборе терапии должны стать безопасность

и эффективность лечения... эти параметры являются гораздо более важными, чем стоимость препарата или длительность его применения в клинической практике».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией.

Литература

1. Sulzbarg D.S. The UGDP study // JAMA. – 1971. – № 218. – P. 1704–1705.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – № 352. – P. 837–853.
3. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al. for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // N. Engl. J. Med. – 2006. – № 355. – P. 2427–2443.
4. Cleveland Jr. J.C., Meldrum D.R., Cain B.S., Banerjee A., Harken A.H. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited // Circulation. – 1997. – № 96. – P. 29–32.
5. Klepzig H., Kober G., Matter C. et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide // Eur Heart J. – 1999. – № 20. – P. 439–446.
6. Maddock H.L., Siedlecka S.M., Yellon D.M. Myocardial protection from either ischemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide // Cardiovasc Drugs Ther. – 2004. – № 18. – P. 113–119.
7. Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F. et al. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide // Circulation. – 2001. – № 103. – P. 3111–3116.
8. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A., Rasmussen J.N. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // European Heart Journal. – 2011; doi:10.1093/eurheartj/ehr077.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. – 1998. – № 352. – P. 854–865.
10. Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V., Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study // Diabetes Res Clin Pract. – 2009. – № 86. – P. 247–253.
11. Scherthaner G., Grimaldi A., Di Mario U., Drzewoski J., Kempler P., Kvapil M., Novials A., Rottiers R., Rutten G.E.H.M., Shaw K.M. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // European Journal of Clinical Investigation. – 2004. – № 34. – P. 535–542.
12. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B. et al. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – № 358. – P. 2560–2572.
13. Thisted H., Johnsen S.P., Rungby J. Sulphonylureas and the risk of myocardial infarction // Metabolism. – 2006. – № 55. – P. S16–S19.
14. Johnsen S.P., Monster T.B., Olsen M.L. et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs // Am J Ther. – 2006. – № 13. – P. 134–140.
15. Zeller M., Danchin N., Simon D. et al. Impact of type 2 preadmission sulphonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2010. – doi: 10.1210/jc.2010-0449.
16. Monami M., Balzi D., Lamanna C., Barchielli et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer related mortality // Diabetes Metab Res Rev. – 2007. – № 23. – P. 479–484.
17. Cacciapuoti F., Spiezia R., Bianchi U. et al. Effectiveness of glibenclamide on myocardial ischemic ventricular arrhythmias in non-insulin-dependent diabetes mellitus // Am. J. Cardiol. – 1991. – № 67. – P. 843–847.
18. Lomuscio A., Vergani D., Marano L., Castagnone M., Fiorentini C. Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetes with acute myocardial infarction // Coron. Artery. Dis. – 1994. – № 5(9). – P. 767–771.
19. del Valle H.F., Lascano E.C., Negroni J.A., Crottogini A.J. Glibenclamide effects on reperfusion-induced malignant arrhythmias and left ventricular mechanical recovery from stunning in conscious sheep // Cardiovascular Research. – 2001. – № 50. – P. 474–485.
20. Xianghua F., Weili W., Yangmei Y., Xuechao W. et al. Adverse effects of glibenclamide on myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. GWICC Abstracts 2010 // Heart. – 2010. – № 96: A126-A127.
21. Salas M., Caro J.J. Are hypoglycemia and other adverse effects similar among sulphonylureas // Advers Drug react Toxicol Rev. – 2002. – № 21. – P. 205–217.
22. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events. A comparison of glyburide with other secretagogues and insulin // Diabetes care. – 2007. – № 30(2). – P. 389–394.
23. Wei M., Gibbons L.W., Mitchell T.L. et al. Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality // Circulation. – 2000. – № 101(17). – P. 2047–2052.
24. Draeger K.E., Wernicke-Panten K., Lomp H.J. et al. Long-term treatment of type two diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide // Horm. Metab. Res. – 1996. – № 28. – P. 419–425.
25. Marbury T., Huang W.C., Strange P., Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1999. – № 43. – P. 155–166.
26. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. et al. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – № 358. – P. 2545–2559.
27. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association of the study of diabetes // Diabetes care. – 2008. – № 31. – P. 1–11.
28. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // Сахарный диабет. – 2011. – № 1(50). – P. 95–105.

Викуллова Ольга Константиновна

К.М.Н., В.Н.С. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru, nephro@endocrincentr.ru

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н., проф., директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва