

Е.Н. ОСТРОУХОВА,  
Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА,  
Ю.Ш. ХАЛИМОВ

Санкт-Петербургский  
государственный  
медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова

Военно-медицинская  
академия им. С.М. Кирова,  
Санкт-Петербург

# Препараты сульфонилмочевины: рациональный выбор в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

*Сахарный диабет (СД) является распространенным заболеванием, которое признано экспертами ВОЗ неинфекционной эпидемией. В настоящее время в мире насчитывается более 250 миллионов больных диабетом. По прогнозам ученых при сохранении существующих темпов роста заболеваемости количество больных СД через 10-15 лет может достичь 330 млн. Предполагается, что фактическая распространенность заболевания в 2-3 раза превышает зарегистрированную. Необходимо отметить, что около 90% больных диабетом составляют пациенты с СД 2 типа (4, 7, 9).*

**Л**ечение сахарного диабета может быть успешным лишь при комплексном подходе и должно включать обучение больного, психологическую помощь, рациональное питание и повышение физической активности (изменение образа жизни), применение сахароснижающих препаратов, коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска (дислипидемии, артериальной гипертензии, ожирения) и осуществление регулярного самоконтроля показателей гликемии, артериального давления и липидного спектра крови.

К числу важнейших нерешенных проблем современной клинической диабетологии относят низкую эффективность сахароснижающей терапии в реальной клинической практике. Действительно, целевых значений показателей углеводного обмена по данным национальных систем здравоохранения разных

стран мира достигают в среднем лишь 50% больных, страдающих СД 2 типа. По этой причине современная сахароснижающая терапия, которая является наиболее важным направлением в комплексной терапии СД 2 типа, должна отвечать следующим критериям: иметь патогенетическую направленность, быть обоснованной с позиций доказательной медицины, осуществляться до цели, что предполагает раннюю фармакотерапию, раннюю рациональную комбинацию сахароснижающих препаратов и раннюю инсулинизацию, быть безопасной с точки зрения риска развития гипогликемий и сердечно-сосудистых осложнений (4, 8, 23, 27).

В настоящее время известно, что в основе развития СД 2 типа лежат несколько основных дефектов: снижение чувствительности инсулинзависимых тканей к действию инсулина (инсулинорезистентность), повышение продукции глюкозы печенью и нарушение глюкозозависимой секреции инсулина. Понятие «инсулинорезистентность» определяется как состояние, при котором требуется повышенное количество инсулина для нормального функционирования инсулинзависимых тканей. Поэтому развивающаяся в ответ на инсулинорезистентность гиперинсулинемия в определенной степени является адаптивным процессом, направленным на поддержание нормогликемии (6, 8). Однако в дальнейшем возникает секреторная недостаточность, снижение массы  $\beta$ -клеток и нарастающая инсулинопения. Таким образом, развитию СД 2 типа предше-

ствует довольно длительный период (около 10 лет), когда нарушения углеводного обмена могут быть выявлены только при углубленном исследовании и проявляются инсулинорезистентностью и адаптивной гиперинсулинемией. При этом уровни глюкозы натощак и после еды остаются в пределах нормы. По мере развития и прогрессирования инсулинопении сначала возникают нарушения толерантности к глюкозе, которые в большинстве случаев остаются недиагностированными, а затем, при более значительном снижении секреции инсулина, развивается гипергликемия, что позволяет установить диагноз СД (рисунк 1).

Установлено, что в момент постановки диагноза СД 2 типа масса  $\beta$ -клеток уже снижена примерно на 50% преимущественно за счет повышения активности апоптоза, преобладающего над процессами неогенеза и репликации. Следовательно, значительное снижение секреции инсулина на момент диагностики СД 2 типа у больных обусловлено как нарушением функции, так и снижением массы панкреатических  $\beta$ -клеток.

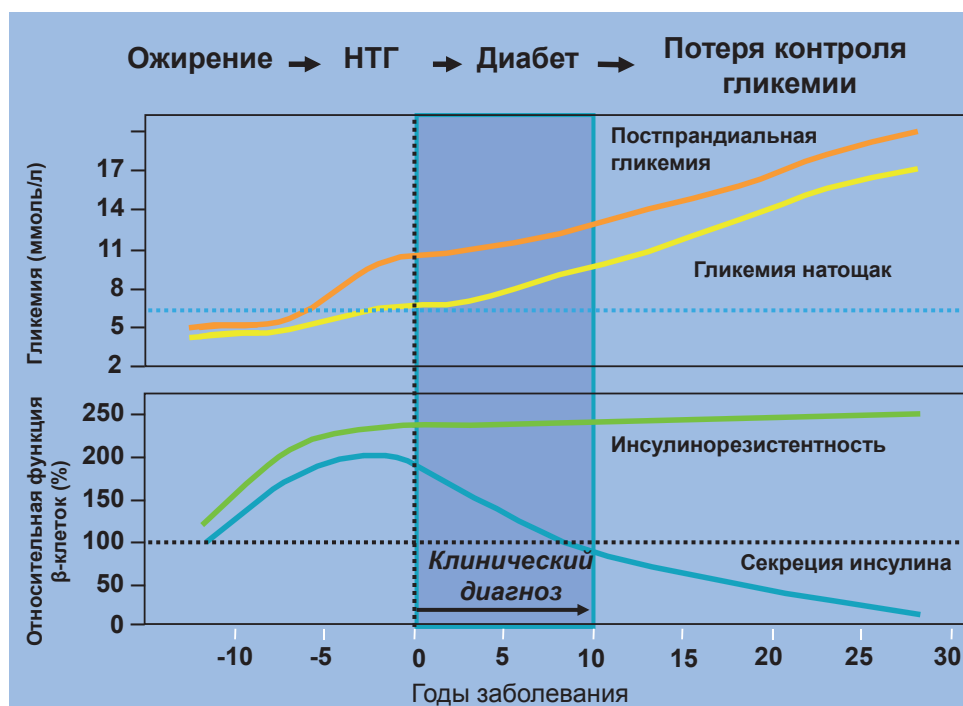
В основе секреции инсулина лежит механизм закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов ( $K_{ATP}$ -каналов) сарколеммы  $\beta$ -клетки в ответ на поступление глюкозы в клетку, что ведет к ее деполяризации и открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, через которые в клетку устремляются ионы кальция (рисунк 3). Повышение внутриклеточной концентрации кальция вызывает процесс

высвобождения инсулина путем дегрануляции  $\beta$ -клеток, степень которой может быть различной, что определяет возможность значительной вариабельности скорости секреции инсулина. Это является важным механизмом регуляции функционирования  $\beta$ -клеток, который позволяет восстанавливать запас инсулина после воздействия гипергликемии.

При СД 2 типа длительно существующая гипергликемия приводит к десенситизации  $\beta$ -клеток, которая возникает не только в ответ на поступление глюкозы в клетку, но и к действию других секретогенов, а также нарушению восстановления функционального резерва  $\beta$ -клеток. В результате в панкреатических островках исчезают зрелые (наполненные инсулином) клетки, готовые к секреции. На фоне хронической гипергликемии механизм секреции инсулина  $\beta$ -клетками может нарушиться необратимо.

Кроме того, в последние годы установлено, что инсулинорезистентность сама по себе может способствовать снижению секреции инсулина, так как  $\beta$ -клетки имеют рецепторы к инсулину, при снижении чувствительности которых нарушается аутокринная регуляция синтеза и соответственно секреция инсулина (20).

Исходя из особенностей естественного развития заболевания больным СД 2 типа патогенетически оправдано раннее назначение препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, а также стимулирующих его секрецию. Согласно существующему алгоритму лечения больных СД 2 типа (рисунок 2), первым этапом лечения является модификация образа жизни с одновременным назначением метформина – препарата, влияющего прежде всего на механизмы центральной (повышенная продукция глюкозы печенью) и периферической (сниженная утилизация глюкозы мышцами и жировой тканью) инсулинорезистентности (4, 21). Как препарат первого выбора, метформин характеризуется высокой сахароснижающей активностью, значительной доказательной базой, безопасностью, невысокой



Адаптировано из Bergenstal R.M. et al. Diabetes mellitus, carbohydrate metabolism and lipid disorders. In Endocrinology. 4th ed. 2005

**Рисунок 1. Инсулинорезистентность и дисфункция  $\beta$ -клеток – фундаментальные звенья патогенеза сахарного диабета 2 типа**

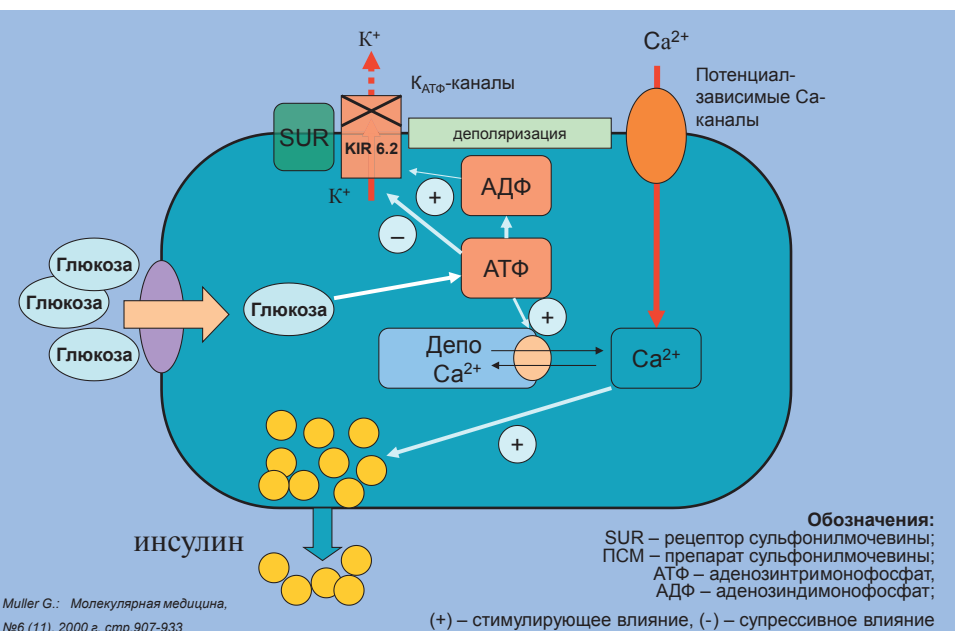


Nathan D. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, №1. – P. 193-203

**Рисунок 2. Алгоритм лечебной тактики при СД 2 типа (АДА/EASD, 2009)**

стоимостью, положительными эффектами на массу тела и липидный профиль. Вместе с тем метформин не оказывает влияние на другой важнейший патогенетический дефект у больных СД 2 типа – нарушение секреции инсулина, в свя-

зи с чем в большинстве случаев монотерапия метформином не обеспечивает достижения целей гликемического контроля (15). Кроме того, по данным обзора S. Bolen et al. (2007), у 2 – 63% больных СД 2 типа метформин вызывает побоч-



Muller G.: Молекулярная медицина,  
 №6 (11), 2000 г. стр.907-933

**Рисунок 3. Механизм действия препаратов сульфонилмочевины на  $\beta$ -клетку**

ные эффекты со стороны ЖКТ (11), что ограничивает его клиническое использование. К другим группам сахароснижающих препаратов 1-го ряда относятся производные сульфонилмочевины, основным механизмом действия которых является стимуляция секреции инсулина, а также базальный инсулин (1, 3, 21).

К преимуществам ПСМ относят высокую сахароснижающую активность (снижение уровня HbA1 в среднем составляет 1-2% при монотерапии), хорошую доказательную базу, подтверждающую их эффективность и безопасность, а также низкую стоимость, определяющую доступность препарата. К основным недостаткам ПСМ относят их способность вызывать гипогликемию и прибавку массы тела (3, 9, 21).

В настоящее время ПСМ рекомендуется использовать в качестве дополнительного сахароснижающего

препарата при отсутствии адекватного контроля гликемии на фоне модификации образа жизни и монотерапии метформином. Кроме того, ПСМ могут назначаться и в качестве иницирующего сахароснижающего препарата при плохой переносимости метформина или наличии противопоказаний к его назначению (3, 7).

ПСМ, применяемые в клинической практике с середины прошлого столетия, имеют единый механизм действия, но различаются по сахароснижающей активности, продолжительности действия, путям выведения и рецепторной селективности, поэтому принципиально важным для клинической практики является вопрос обоснованного выбора препарата для больных СД 2 типа.

Являясь по сути секретогенами ПСМ, так же как и глюкоза, действуют на  $K_{ATP}$ -каналы мембраны

$\beta$ -клетки, структурными компонентами которых являются специфические рецепторы сульфонилмочевины (SUR). Взаимодействие ПСМ со специфическими мембранными рецепторами  $\beta$ -клетки приводит к закрытию сарколеммальных  $K_{ATP}$ -каналов, последующей деполяризации клеточной мембраны и активации потенциалзависимых кальциевых каналов, что сопровождается повышением внутриклеточной концентрации кальция с последующим экзоцитозом инсулина из  $\beta$ -клеток (10) (рисунок 3).

$K_{ATP}$ -каналы состоят из 2 субъединиц: внутренней стенки канала (Kir6.2) и субъединицы рецептора SUR и обнаруживаются помимо  $\beta$ -клетки в различных тканях: поджелудочной железе, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, головном мозге. В настоящее время установлено, что существуют разные изоформы рецептора к сульфонилмочевине: SUR-1 – в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы; SUR-2A – в кардиомиоцитах; SUR-2B – в гладкомышечных клетках сосудов (16, 19).

После открытия  $K_{ATP}$ -каналов кардиомиоцитов в 1983 г. длительное время считалось, что сохранение сарколеммных  $K_{ATP}$ -каналов кардиомиоцитов открытыми при ишемии миокарда ограничивает, по описанному выше универсальному механизму, вход ионов кальция в клетку и снижает их доступность для внутриклеточного сокращения миофибрилл кардиомиоцитов, что приводит к уменьшению нагрузки на сердце и снижению потребности миокарда в кислороде. Описанный процесс, являющийся подготовкой к более выраженной ишемии, благодаря которому может значительно уменьшаться зона повреждения миокарда, получил название феномена ишемического преколонирования миокарда (2, 17).

Согласно ранним гипотезам, закрытие  $K_{ATP}$ -каналов кардиомиоцитов под влиянием неселективных ПСМ (глибенкламид, гликлазид, глимепирид, глипизид) служило основной причиной повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа, получающих сахароснижающую терапию. Вместе

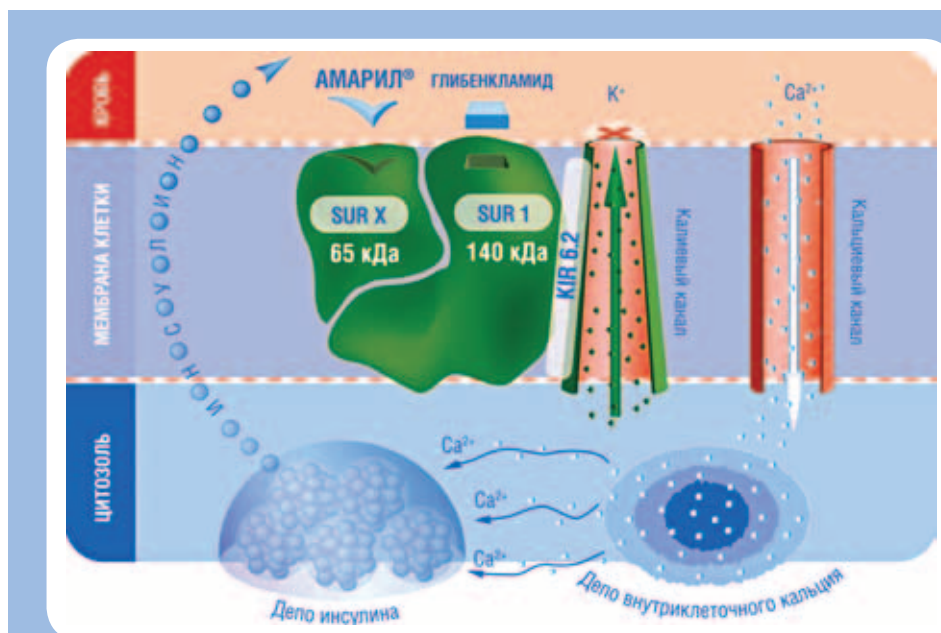
**Данные многочисленных исследований о ведущей роли сердечно-сосудистых осложнений в структуре летальности больных СД 2 типа (13, 22, 26) служат дополнительным аргументом в пользу приоритетного выбора среди ПСМ глимепирида как препарата, не обладающего негативным влиянием на механизмы патофизиологической кардиопротекции.**

с тем эти представления противоречили результатам клинических исследований, которые продемонстрировали, что глимепирид и глибенкламид, относящиеся к неселективным ПСМ, обладали противоположными эффектами на миокард у больных СД 2 типа и ишемической болезнью сердца (ИБС).

Так, при сравнении эффектов глимеперида и глибенкламида на ишемическое прекодиционирование миокарда с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у 45 пациентов с СД 2 типа и ИБС было показано, что у пациентов, получивших глимепирид, отмечалось уменьшение величины средней и максимальной депрессии сегмента ST во время баллонной окклюзии на 34 и 33% соответственно, а также удлинение времени до появления болей при повторных баллонных окклюзиях по сравнению с пациентами, которым был введен глибенкламид (17).

Кроме того, перевод больных СД 2 типа с глибенкламида на 4 недельную монотерапию глимепиридом сопровождался достоверным возрастанием времени выполнения физической нагрузки до возникновения диагностически значимой депрессии сегмента ST, пикового значения ЧСС и величины двойного произведения, а также поглощения кислорода во время проведения стресс-теста. Полученные данные позволили заключить, что глимепирид повышает ишемический порог, который характеризует способность миокарда противостоять угрозе развития ишемии миокарда в условиях возрастающей потребности в кислороде. Важно отметить, что результаты исследования не могли объясняться влиянием метаболических факторов, так как существенных различий между двумя группами обследованных больных по показателям углеводного и липидного обмена не отмечалось (2).

Указанные противоречия разрешились при более глубоком изучении механизмов влияния ПСМ на развитие ишемического прекодиционирования миокарда. Оказалось, что адаптация миокарда к ишемическому воздействию является сложным и многокомпонент-



Muller G.: Молекулярная медицина, №6 (11), 2000 г. стр.907-933

**Рисунок 4. Особенности взаимодействия глимеперида (Амарила) с СМ-рецепторами β-клеток**

ным процессом с участием большого числа внутриклеточных посредников и сигнальных молекул. Была обнаружена важная роль митохондриальных  $K_{ATP}$ -каналов в процессе подготовки миокарда к ишемии, которые под влиянием внутриклеточных протеинкиназ (тирозинкиназы, митогенактивированной протеинкиназы и особенно протеинкиназы C) сохраняются открытыми, обеспечивая защиту митохондрий и сохранение их функций по эффективному транспорту энергии между митохондриальными и миофибриллярными АТФ-азами во время периода реперфузии, способствуя уменьшению или полному исчезновению ишемии миокарда.

Современные данные о ведущей роли митохондриальных  $K_{ATP}$ -каналов в адаптации миокарда к ишемии позволили полностью пересмотреть концепцию клинической значимости фактора селективности современных ПСМ и объяснить различия между глимепиридом и глибенкламидом по влиянию на сердечно-сосудистую систему, установленные в некоторых клинических исследованиях.

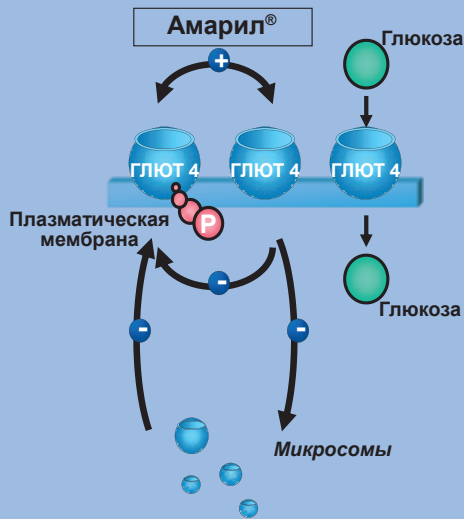
Как указывалось выше, глимепирид и глибенкламид относятся к не-

селективным ПСМ, так как способны связываться как с рецепторами сарколеммальных  $K_{ATP}$ -каналов β-клеток, так и с рецепторами сарколеммальных  $K_{ATP}$ -каналов кардиомиоцитов. Вместе с тем глимепирид, в отличие от глибенкламида, не блокирует функцию митохондриальных  $K_{ATP}$ -каналов и не оказывает негативного влияния на процессы прекодиционирования миокарда (рисунок 5), что позволяет более широко и безопасно использовать этот препарат у пациентов СД 2 типа с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (2).

Это особенно актуально, если учесть, что большинство пациентов с СД 2 типа имеют сочетанную патологию, такую как гипертоническая болезнь, ИБС, а также указания на перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (6). Кроме того, данные многочисленных исследований о ведущей роли сердечно-сосудистых осложнений в структуре летальности больных СД 2 типа (13, 22, 26) служат дополнительным аргументом в пользу приоритетного выбора среди ПСМ глимеперида как препарата, не обладающего негативным влиянием на механизмы

### Механизмы влияния на инсулинорезистентность:

- Поступление глюкозы в мышечные и жировые клетки осуществляется с помощью белков-транспортёров ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4
- При инсулинорезистентности их концентрация в плазматической мембране клеток снижается
- Поступление глюкозы в клетки резко уменьшается
- Амарил обеспечивает нормальное распределение ГЛЮТ в инсулинорезистентных клетках, что способствует поступлению глюкозы в ткани



Балаболтн М.И., Кремнистая В.М.; Клиническая фармакология и терапия, 2001, 10(2)  
Инструкция по медицинскому применению препарата

**Рисунок 5. Экстрапанкреатические эффекты глимепирида (Амарила): уменьшение инсулинорезистентности**

патофизиологической кардиопротекции.

Результаты крупных рандомизированных исследований показали, что тяжелые гипогликемические состояния у пациентов СД 2 типа с сопутствующей кардиальной патологией являются независимым фактором риска повышенной смертности этой категории больных (13).

Ряд сравнительных исследований продемонстрировал более низкий риск гипогликемий при использовании глимепирида по сравнению глибенкламидом. Так, по данным А. Holstein и соавт. (2001) 4-летнее проспективное наблюдение более чем 30000 больных СД 2 типа показало, что на фоне лечения глимепиридом тяжелые гипогликемии наблюдались в 6,5 раз реже, чем при лечении глибенкламидом (0,86/1000 пациентов в год против 5,6/1000 пациентов в год соответ-

ственно) (14).

Важным отличием глимепирида от других ПСМ 2-й генерации является его способность обеспечивать у больных СД 2 типа «управляемую гликемию», основанную на более физиологичном характере стимуляции секреции инсулина при применении данного препарата (3). Так, несмотря на сходство сахароснижающего эффекта глимепирида и глибенкламида уровень инсулина в периоды между приемами пищи при применении глимепирида оказался значительно ниже. Исследования *in vitro* показали (рисунок 4), что глимепирид взаимодействует с низкомолекулярной субъединицей СМ-рецептора (SURx), имеющей меньшую молекулярную массу (65 кДа), а глибенкламид и другие ПСМ второго поколения – с субъединицей SUR1, имеющей большую молекулярную массу (140 кДа) (17).

Установлено, что это обеспечивает в 2,5-3 раза более высокую скорость связывания и определяет раннее начало сахароснижающего эффекта, а также в 8-9 раз более высокую скорость диссоциации глимепирида со специфическим рецептором на мембране  $\beta$ -клетки, что приводит к более быстрому прекращению действия данного препарата по сравнению с аналогичными показателями для глибенкламида.

Перечисленные особенности молекулярного взаимодействия глимепирида с рецепторами SURx свидетельствуют о таком существенном преимуществе терапии глимепиридом по сравнению с другими ПСМ, как повышенная безопасность в отношении низкого риска развития гипогликемий, что находит подтверждение в реальной клинической практике (23). Согласно алгоритму ведения пациентов СД 2 типа (ADA/EASD, 2008), в связи с повышенным риском развития гипогликемий на фоне лечения глибенкламидом и хлорпропамидом при выборе ПСМ предпочтение следует отдавать более современной ПСМ: глимепириду и пролонгированным формам гликлазида и глипизиды (21).

К другим положительным свойствам глимепирида, повышающим эффективность его влияния на углеводный обмен, относятся экстрапанкреатические эффекты, которые характеризуются улучшением чувствительности тканей к инсулину за счет увеличения количества и активности транспортеров глюкозы в адипоцитах (рисунок 5) (18, 19). В исследовании «Эффективность глимепирида и его влияние на инсулинорезистентность, адипоцитокины и атеросклероз» К. Koshiba и соавт. (2006) показал, что у больных СД 2 типа через 28 недель лечения глимепиридом, по сравнению с группой пациентов, получавших глибенкламид, существенно снизились показатели HOMA-IR, содержание в крови ФНО- $\alpha$ , интерлейкина-6, С-реактивного протеина, определяемого высокочувствительным методом, а также параметры, характеризующие «жесткость» сосудистой стенки. Полученные результаты позволили

**Глимепирид (препарат Амарил®) является современным ПСМ третьей генерации, который обладает сочетанием таких качеств, как высокая сахароснижающая активность, низкий риск гипогликемий, отсутствие кардиотоксичности и нефротоксичности, нейтральность в отношении массы тела, имеет простую схему титрации и удобен для приема, что определяет обоснованность его применения у большинства больных СД 2 типа.**

авторам сделать вывод о снижении под влиянием глимепирида инсулинорезистентности и активности проатерогенных факторов (18).

Экскреция глимепирида осуществляется двумя путями: 58% препарата в виде неактивных метаболитов выводится через почки, а 35% – через желудочно-кишечный тракт, что значительно снижает риск кумуляции препарата с последующим развитием гипогликемических состояний. Это позволяет использовать глимепирид у пациентов с патологией почек даже на начальных стадиях хронической почечной недостаточности.

Известно, что у пациентов, получающих ПСМ, отмечается увеличение массы тела, что относится к нежелательным эффектам терапии, так как увеличивает имеющуюся инсулинорезистентность. Популяционное исследование эффективности и переносимости глимепирида в ежедневной клинической практике, проведенное с участием более 22000 пациентов СД 2 типа в Германии, показало, что терапия глимепиридом способствовала снижению массы


тела, особенно у людей с ожирением, что объясняется отсутствием значительной гиперинсулиемии на фоне приема этого препарата (24). Нейтральность в отношении влияния на вес у пациентов СД 2 типа была подтверждена при проведении мета-анализа многочисленных клинических исследований с применением глимепирида (12).

Важным качеством современного сахароснижающего препарата, которое существенно повышает приверженность пациентов с СД 2 типа к лечению, является удобство применения. Очевидно, что форма выпуска глимепирида (таблетки по 1, 2, 3, 4 мг), однократный прием препарата с рекомендуемой начальной дозой 1 мг в сутки, а также простая схема титрации (увеличение дозы на 1 мг в сутки каждую 1-2 недели до достижения целевых значений гликемии) являются предпосылками успешного применения глимепирида широким кругом больных СД 2 типа.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты сульфонилмочевины, согласно национальным и между-

народным рекомендациям, по-прежнему остаются лекарственными препаратами 1-й линии у пациентов СД 2 типа, несмотря на развитие новых направлений в фармакотерапии этого заболевания. Учитывая существующие различия ПСМ по сахароснижающей активности, продолжительности действия, путям выведения и рецепторной селективности, большое практическое значение приобретает рациональный выбор препарата, что может существенно повысить эффективность и снизить риски лечения больных СД 2 типа.

Глимепирид (препарат Амарил®) является современным ПСМ третьей генерации, который обладает сочетанием таких качеств, как высокая сахароснижающая активность, низкий риск гипогликемий, отсутствие кардиотоксичности и нефротоксичности, нейтральность в отношении массы тела, имеет простую схему титрации и удобен для приема, что определяет обоснованность его применения у большинства больных СД 2 типа. 

### Литература

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: 2009.
- Александров А.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н. Амарил и ишемический порог миокарда: к 25-летию открытия КАТФ-зависимых каналов // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2009; № 4: с.18-27.
- Глинкина И.В. Производные сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета типа 2 на современном этапе // Фарматека. 2009; №12: с. 23-28.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей // М.: Универсум Паблишинг. 2003.
- Зилов А.В., Терехова А. Препараты сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета // Врач. 2008; №11: с. 1-4.
- Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. СПб.: Медицинская литература. 2006; с. 137-163.
- Новикова Ю.В., Рунихин А.Ю. Современные аспекты патогенеза и лечения сахарного диабета 2 типа // Русский Медицинский Журнал. 2007; Vol. 27: 2060-2065.
- Смирнова О.М. Принципы терапии впервые выявленного сахарного диабета 2 типа. Место Амарила (Глимепирида). Свойства, эффективность, безопасность // Сахарный диабет. 2009; №1: с. 42-47.
- Эндокринология: «Национальное руководство» / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-МЕДИА. 2008; с. 1072.
- Aguilar-Bryan L. Cloning of the B-cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // Science. 1995; Vol. 268: 423-425.
- Bolen S., Feldman L., Vassy J. et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. 2007; Vol. 147: 386-399.
- Bugas C. Longterm treatment of type 2 diabetes mellitus with glimepiride is weight neutral: A meta-analysis // Diabetes Res. Clin. Pract. 2000; Vol. 50, Suppl. 2: 47.
- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group: effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008; Vol. 358 (24): 2545-2559.
- Holstein A., Plaschke A., Egberts E.-H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in type 2 diabetic patients treated with Glimepiride versus Glibenclamide // Diabetes Metab. Res. Reviews. 2001; Vol. 17 (6): 467-473.
- Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // N. Engl. J. Med. 2006; Vol. 355: 2427-2443.
- Kawaki J. Unresponsiveness to glibenclamide during chronic treatment induced by reduction of KATP sensitive K+ channel activity // Diabetes. 1999; Vol. 48: 2001-2006.
- 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; Vol. 20: 439-450.
- Koshihara K., Nomura M., Nakaya Y., Ito S. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines and atherosclerosis // J.Med.Investig. 2006; Vol.53: 87-94
- Muller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug amaryl // Molecular Med. 2000; Vol. 6, №11: 907-933.
- Muller D., Huang G.C., Amiel S. et al. Identification of insulin signaling elements in human beta-cells: autocrine regulation of insulin gene expression // Diabetes. 2006; Vol. 55: 2835-2842.
- Nathan D. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // Diabetes Care. 2009; Vol. 32, №1: 193-203.
- Ryden L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // European Heart Journal. 2007; Vol. 28: 88-136.
- Standards of Medical Care in Diabetes-2009 / American Diabetes Association // Diabetes Care. 2009; Vol. 32, Suppl. 1: 13-548.
- Scholz G.H., Schneider K., Knirsch W. et al. Efficacy and tolerability of glimepiride in daily practice. A non-interventional observational cohort study // Clin. Drug Invest. 2001; Vol. 21: 597-604.
- Stratton I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UK-PDS3) prospective observational study // B.M.J. 2000; Vol. 31: 405-412.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 1998; Vol. 352: 837-53.
- Zammit N.N., Frier B.M. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities // Diabetes Care. 2005; V.28, №12: 2948-2961.