

Глибенкламид: доказанные факты, перспективы, дискуссии

К.м.н. Н.И. ЧЕПЛЯЕВА

Glibenclamide: proven facts, perspectives, discussions

N.I. CHEPLYAEVA

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Глибенкламид — препарат, эффективность и безопасность которого подтверждена 40-летней клинической практикой, несмотря на дискуссии по поводу кардиоваскулярного риска. Однако следует отметить перспективы применения глибенкламида в терапии травматических и ишемических повреждений ЦНС, связанные с наличием большого количества экспериментальных публикаций и проведения клинических исследований.

Ключевые слова: глибенкламид, сахарный диабет 2-го типа, кардиоваскулярный риск.

Despite the discussion about cardiovascular risk glibenclamide has proved its efficacy and safety by 40 years of clinical practice. Basing on numerous experimental publications and continued clinical investigations, perspectives of glibenclamide's use in treatment of traumatic and ischemic injuries of CNS are presented.

Key words: glibenclamide, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk.

Глибенкламид — препарат второй генерации производных сульфонилмочевины, «золотой стандарт» в терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2). Препарат применяется с 1969 г. как эффективное средство для коррекции гипергликемии при СД2 во многих странах мира, является эталоном для оценки эффективности при поиске новых противодиабетических средств в экспериментальных исследованиях и клинической практике [1].

Молекулярные механизмы действия глибенкламида

Мишенью производных сульфонилмочевины являются АТФ-зависимые калиевые каналы (К-АТФ каналы), которые выполняют роль регулятора потенциала мембраны β -клеток [2].

К-АТФ канал — это гетеро-октамерный комплекс, состоящий из двух типов субъединиц: субъединицы, формирующей калиевый канал, Kir6.x и рецептора сульфонилмочевины (SUR). SUR является членом семейства ABC транспортера с 17 трансмембранными спиралями, составляющих группу из 5 ТМ, двух повторов из 6 ТМ, большой цитозольной петли. Цитозольная петля рецептора имеет два нуклеотидсвязывающих участка — NBF 1 и NBF 2, специфически комплексирующихся с Mg^{2+} и АДФ/АТФ. Четыре субъединицы Kir6.x образуют пору, связывание АТФ с внутриклеточными доменами приводит к ингибированию канала [2–4]. Существует несколько изоформ субъединиц как Kir6.x (Kir6.1, Kir6.2), так и SUR (SUR1, SUR2A, SUR2B). В большинстве тканей Kir6.2 служит в качестве об-

разующей пору субъединицы, но ассоциирована она с различными SUR субъединицами, например, с SUR1 в поджелудочной железе и мозге, с SUR2A в сердце и скелетных мышцах, с SUR2B в мозге и гладких мышцах. К-АТФ канал в гладких мышцах сосудов состоит из Kir6.1 и SUR2B субъединиц. Вариации состава субъединиц К-АТФ каналов обуславливают различия в метаболической и лекарственной чувствительности различных органов и тканей к производным сульфонилмочевины [4, 5].

Производные сульфонилмочевины связываются с SUR-1 субъединицей К-АТФ каналов, что приводит к их закрытию, повышению внутриклеточной концентрации калия и деполяризации мембраны β -клеток. В ответ на деполяризацию открываются кальциевые каналы, увеличивается концентрация кальция, что стимулирует миграцию и экзоцитоз гранул инсулина [2].

Различия во влиянии препаратов на инсулиносекреторную функцию поджелудочной железы зависят от фармакокинетики и аффинитета к различным SUR субъединицам (см. таблицу). Глибенкламид блокирует К-АТФ каналы β -клеток поджелудочной железы и кардиомиоцитов, но молекулярные механизмы действия не одинаковы, для Kir6.2/SUR1 ингибирование может быть необратимо, а для Kir6.2/SUR2A — быстро обратимо. В структуре глибенкламида присутствуют мотивы толбутамида и метеглинида, что объясняет связывание с SUR1 в двух сайтах, а SUR2A только в одном бензамидном сайте. Кроме того, ингибирование Kir6.2/SUR1 необратимо, так как одновременная диссоциация

Аффинитет и связывание производных сульфонилмочевины с рекомбинантными и нативными К-АТФ каналами [5, 6]

Соединение	SUR1		SUR2A		SUR2B	
	IC ₅₀	Kd	IC ₅₀	Kd	IC ₅₀	Kd
Глибенкламид, нмоль/л	0,13	0,13	45	300—1200	42	250
Глипизид, нмоль/л	3,8	~17	—	~6000	1200	6100
Метилиглинид, мкмоль/л	1,2	6,9	5,4	—	1,6	9,2
Толбутамид, мкмоль/л	4,9	~29	85	~270	88	260

комплекса рецептор — соединение будет происходить с более низкой вероятностью. Это, возможно, объясняет длительный период отмывки в исследованиях после прекращения приема глибенкламида пациентами с СД [5, 6].

Эффективность и безопасность препарата

Производные сульфонилмочевины, наряду с метформином, считаются одним из наиболее эффективных классов пероральных сахароснижающих препаратов. При рациональной фармакотерапии СД2 препараты позволяют снизить уровень гликозилированного гемоглобина на 1—2%, что значительно уменьшает риск развития поздних осложнений [7].

Однако при лечении СД2 необходимо помнить о риске развития гипогликемических состояний. В исследовании UKPDS 31% пациентов испытывали легкую гипогликемию в течение 1-го года лечения глибенкламидом, тяжелая гипогликемия при терапии производными сульфонилмочевины наблюдалась у 1% [8]. Риск гипогликемических состояний связан с тем, что глибенкламид обладает наибольшим сродством к К-АТФ каналам β -клеток поджелудочной железы среди производных сульфонилмочевины [6]. Кроме того, следует отметить, что риск гипогликемии увеличивается у пожилых пациентов, при умеренной гипергликемии, нерегулярном питании, употреблении алкоголя [8].

Несмотря на то что производные сульфонилмочевины являются эффективными пероральными сахароснижающими препаратами, существует индивидуальная вариабельность в реакции на препарат. В исследованиях ADOPT (Diabetes Outcome Progression Trial) показано, что неудачи монотерапии глибенкламидом через 5 лет составляли 34%, розиглитазоном — 15% и метформином — 32%. Такие клинические факторы, как снижение функции β -клеток, высокие стартовые уровни глюкозы и инсулинорезистентность, являются прогностическими для неудачи монотерапии [9].

Обнаружено, что полиморфизмы в генах мишеней для лекарственных препаратов (*ABCC8*, *KCNJ11*) и генах риска диабета (*TCF7L2*, *IRS-1*) связаны с вариабельностью ответа на производные сульфонилмочевины у больных с СД2. Так, E23K вариант *KCNJ11* ассоциирован с увеличением риска вторич-

ной резистентности у пациентов, находящихся на терапии препаратами сульфонилмочевины. При изучении *ex vivo* влияния генотипа E23K на физиологическую активность человеческих панкреатических островков выявлено, что в островках носителей аллели после назначения производных сульфонилмочевины статистически незначимо снижена инсулиносекреторная функция, однако последующая 24-часовая экспозиция с глюкозой в высоких концентрациях значительно понижает индуцированную глибенкламидом секрецию инсулина. Полиморфизм *ABCC8* Ser1369Ala связан с различием ответа на терапию производными сульфонилмочевины, в клинических исследованиях у носителей аллели наблюдается более значительное снижение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина [10].

Таким образом, оправдан новый подход ADA-EASD (2012), основанный на персонализации терапии СД2 и учитывающий патогенез заболевания, образ жизни пациента, сопутствующую патологию и затраты на лечение.

Микронизированная форма глибенкламида

Согласно Biopharmaceutics Drug Classification System, глибенкламид относится ко II классу лекарственных препаратов [11]. Кристаллический глибенкламид, производимый в различных странах, имеет максимальное растворение на уровне более 40% [12]. Растворимость глибенкламида в желудочном соке и pH в желудочно-кишечном тракте влияют на всасывание препарата [11]. Сравнительные постмаркетинговые исследования глибенкламида продемонстрировали вариации в биодоступности и зависимость адсорбции при пероральном приеме от лекарственной формы [13]. Для повышения растворимости и биодоступности глибенкламида применялись различные подходы, которые включали добавление сурфактантов, образование комплексов с циклодекстринами, приготовление твердых дисперсионных систем, микронизация и преобразование кристаллической решетки соединения [11, 14]. Растворимость лекарственного средства связана с размером его частиц: при микронизации уменьшение размера частиц и увеличение площади поверхности повышает растворимость, за счет чего увеличивается адсорбция в же-

лудочно-кишечном тракте, биодоступность и клиническая эффективность препарата [14].

Микронизированная глибенкламид повышает скорость абсорбции (на 50%) и постпрандиальный эффект, увеличила биодоступность, что позволило применять препарат в более низких дозах и снизить риск гипогликемических состояний [15]. Сравнение эффективности и безопасности немикронизированной (5 мг) и микронизированной (3 мг) форм глибенкламида проводилось в 12-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании, которое продемонстрировало отсутствие отличий в уровне гликозилированного гемоглобина, С-пептида, постпрандиальной концентрации глюкозы [16].

Кардиоваскулярный риск

Вопрос о кардиоваскулярной безопасности производных сульфонилмочевины впервые возник в 1970 г. при появлении сообщения о том, что толбутамид увеличивает смертность от сердечно-сосудистой патологии по сравнению с инсулинотерапией [17]. Возможной причиной данного факта является то, что К-АТФ каналы, регулируемые SUR субъединицей, локализованы в кардиомиоцитах и гладких мышцах сосудов [18]. Производные сульфонилмочевины, блокируя каналы, оказывают негативное влияние на три процесса в миокарде: расслабление гладких мышц сосудов, которое улучшает коронарный кровоток, ограничение повреждения миокарда во время ишемии и протекцию митохондрий кардиомиоцитов [17, 18]. Наличие К-АТФ каналов в миокарде является одним из важных механизмов, лежащих в основе феномена ишемического прекондиционирования. Кардиопротективный эффект ишемического прекондиционирования выражается в уменьшении размера инфаркта, улучшении механической функции сердца, снижении частоты желудочковой аритмии на фоне ишемии, которая без реализации этого феномена привела бы к гораздо более серьезным клиническим последствиям или даже к летальному исходу [18].

Таким образом, производные сульфонилмочевины, специфичные не только к SUR субъединице К-АТФ канала β -клеток, но и кардиомиоцитов, могут снижать коронарный кровоток и предотвращать ишемическое прекондиционирование [19, 20]. М. Loubaniana и соавт. [21] проведены исследования по изучению действия глибенкламида и гликлазида на ишемическое прекондиционирование и влияние глибенкламида на трансдукцию сигнала в миокарде на участках правых предсердий пациентов, полученных после операции на сердце. Кардиопротективный эффект ишемического прекондиционирования нивелировался глибенкламидом в диапазоне концентраций 0,1–10 мкмоль/л, гликлазидом в супратерапевтических концентрациях (10, 100

мкмоль/л). Следует отметить, что глибенкламид ингибировал протективный эффект, связанный с открытием К-АТФ каналов, но не влиял на активацию протеинкиназы С и р38 митоген-активируемой протеинкиназы при ишемическом прекондиционировании.

Однако данные клинических исследований о кардиоваскулярной безопасности производных сульфонилмочевины, в частности глибенкламида, противоречивы.

В ретроспективных когортных исследованиях [22] получены данные об увеличении смертности после инфаркта миокарда (ИМ) в группе пациентов, находящихся на монотерапии производными сульфонилмочевины, однако повышение риска смертности связано с применением глибенкламида в высоких дозах. В ретроспективных когортных исследованиях [23] установлено, что применение высоких доз производных сульфонилмочевины повышает риск развития сердечной недостаточности по сравнению с метформином. У пациентов с СД2, находившихся на терапии высокими дозами производных сульфонилмочевины (средняя суточная доза глибенкламида более 4 мг), вероятность развития сердечной недостаточности (относительный риск 1,20–1,60) выше, чем у пациентов, получающих низкие дозы препаратов. Применение производных сульфонилмочевины увеличивало внутрибольничную смертность пациентов с коронарной баллонной ангиопластикой после ИМ [24]. Т. Schramm и соавт. [25] обобщили данные общенационального исследования по оценке смертности и риска сердечно-сосудистой патологии, связанных с применением производных сульфонилмочевины и метформина у пациентов с СД2. В общей сложности в исследование были включены 107 806 пациентов, из которых 9607 перенесли острый ИМ. По сравнению с метформином, глибенкламид увеличивал общую смертность (относительный риск 1,24–1,40), сердечно-сосудистую смертность (относительный риск 1,03–1,25) у пациентов без перенесенного ИМ. Соответствующие результаты получены при анализе группы пациентов с СД2 и перенесенным ИМ. Следует отметить, что при терапии глимеипридом, глипизидом наблюдались сходные данные по общей смертности и смертности от сердечно-сосудистой патологии.

В исследовании UKPDS [17] проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности применения метформина, хлорпропамида, глибенкламида и инсулина. В результате исследования не выявлено различий в смертности и рисках ИМ при различных схемах терапии. В проспективном исследовании LAMBDA предшествующая терапия глибенкламидом не оказывала отрицательного влияния на выживаемость пациентов с ИМ [26]. В исследовании ADOPT [9] уровень сердечно-сосудистых событий был ниже при терапии глибенкламидом, чем

росиглитазоном или метформинном (1,8, 3,4 и 3,2% соответственно). Этот эффект, главным образом, связан с меньшим количеством случаев застойной сердечной недостаточности и более низкой частотой нефатальных ИМ в группе, находящейся на лечении глибенкламидом.

Систематический обзор E. Selvin и соавт. [27] степени кардиоваскулярного риска при терапии СД пероральными сахароснижающими препаратами обобщил данные 40 контролируемых исследований, в которых регистрировались сердечно-сосудистые события (в основном ИМ и инсульты) у пациентов с СД2, получающих производные сульфонилмочевины второй генерации, бигуаниды, тиазолидиндионы или меглитиниды. Анализ клинических исследований не выявил связи между приемом сахароснижающих препаратов и повышением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности.

Перспективы: нейропротективный эффект (данные экспериментальных исследований и проспективные клинические испытания)

Вторая потенциальная роль К-АТФ каналов, которую необходимо принимать во внимание, это участие в процессах нейропротекции. Нейронные К-АТФ каналы активируются при метаболических состояниях, сопровождающихся истощением АТФ, например при гипоксии. Производные сульфонилмочевины могут снизить индуцированную гипоксией гиперполяризацию в нейронах гиппокампа и неокортекса, таким образом, противодействуя нейропротективной функции этих каналов. Однако полагают, что К-АТФ каналы выполняют защитную функцию только в строго ограниченных условиях гипоксии, при состояниях, которые сопровождаются истощением синтеза АТФ и развитием энергетического дефицита, что приводит к нарушению функции каналов активного транспорта, дестабилизации клеточных мембран, выбросу нейромедиаторов и к необратимому повреждению нейронов [28]. Следует отметить, что SUR1 помимо К-АТФ канала ассоциируется с кальций-чувствительным неселективным катионным каналом (NC_{Ca-ATP}) и формирует SUR1- NC_{Ca-ATP} канал, поэтому данные о потенциальных отрицательных эффектах при применении производных сульфонилмочевины для регуляции функции NC_{Ca-ATP} необходимо учитывать. SUR1-регулируемый NC_{Ca-ATP} канал не является конститутивно экспрессируемым, количество каналов увеличивается в ЦНС в условиях гипоксии и травмы [29].

Канал осуществляет транспорт одновалентных катионов (Na^+ , K^+ , Cs^+ , Li^+ , Rb^+), эквивалентных по размеру радиусу поры 0,41 нм, и непроницаем для Ca^{2+} и Mg^{2+} . Открытие канала требует физиологических концентраций кальция на цитоплазматиче-

ской стороне и блокируется внутриклеточной АТФ (эффективная доза 50 (EC 50) — 0,79 ммоль/л), но не АДФ и АМФ. Основная функция SUR1- NC_{Ca-ATP} каналов — это защита от патологического повышения уровня кальция, одного из признаков повреждения ЦНС, но каналы активируются также при истощении внутриклеточного АТФ, которое наблюдается при инсульте и травматическом повреждении мозга. Неконтролируемое открытие каналов, что в свою очередь приводит к увеличению поступления натрия и воды в клетку, заканчивается набуханием клеток, формированием больших пузырьков жидкости, онкотическому некрозу и гибели клетки. Данный патологический механизм с участием SUR1- NC_{Ca-ATP} каналов активируется при большинстве повреждений ЦНС, включая инсульт и травматические повреждения головного и спинного мозга, субарахноидальные кровоизлияния [28, 29].

В исследованиях на астроцитах глияльной оболочки продемонстрировано, что канал блокируется производными сульфонилмочевины первого (толбутамид, EC50, 16,1 ммоль/л при pH 7,4) и второго (глибенкламид, EC50, 48 нмоль/л при pH 7,4) поколений. Эффект производных сульфонилмочевины на SUR1- NC_{Ca-ATP} канал связан с пролонгацией и увеличением времени нахождения канала в закрытом состоянии, препараты не оказывают эффектов на время открытого состояния канала и проводимость [30]. Кроме того, блокирующая активность глибенкламида увеличивается при понижении значений pH [29, 30].

Фармакологическое ингибирование глибенкламидом субъединицы SUR1 в течение 3 ч после повреждения защищает капилляры, предотвращает фрагментацию стенок капилляров, тормозит прогрессирование геморрагического некроза и останавливает распространение геморрагической контузии на контралатеральной стороне при травматическом повреждении спинного мозга. Результаты данного исследования подтверждались в 4 отдельных сериях экспериментов на крысах, помимо вышеперечисленных эффектов наблюдалось улучшение неврологической функции [29]. Кроме того, доказана эффективность применения глибенкламида в низких дозах (ниже терапевтических) при травматическом повреждении головного мозга [31]. Проспективные многоцентровые плацебо-контролируемые клинические испытания IIa фазы RPF-1127 (инъекционная форма глибенкламида) тестируют эффективность препарата у пациентов с травматическим повреждением головного мозга.

J. Simard и соавт. [32] исследовали эффекты низких доз глибенкламида на 3 моделях ишемии. Глибенкламид уменьшал общий объем повреждения на 53% при тромбоэмболической ишемии, снижал на 51% объем коркового повреждения при необратимой окклюзии средней мозговой артерии филамен-

том и на 41% — объем коркового повреждения при временной окклюзии внутренней средней мозговой артерии. Эффективность применения глибенкламида при ишемии ЦНС оценивалась ретроспективно у пациентов с СД2 с ишемическим инсультом. Анализ подгрупп показал, что производные сульфонилмочевины улучшали оценку по шкале NIHSS (4 балла и менее) только у пациентов с нелакунарным инсультом и необходимы дальнейшие исследования целесообразности применения препаратов при ишемическом инсульте [33]. В другом ретроспективном исследовании [29] продемонстрировано, что в группе пациентов с СД2, находящихся на терапии производными сульфонилмочевины, снижался риск внутрибольничной смертности и ухудшения неврологической симптоматики. Проводятся многоцентровые, проспективные, открытые исследования RP-1127 (GAMES-PILOT) у больных с тяжелым ишемическим инсультом с расстройством кровообращения.

Огромное значение глибенкламида (микронизированной формы, Манинил) для мировой диабетологии было оценено на ежегодном конкурсе лекарственных средств, который проводится Институтом им. Г.Г. Крейцфельда (г. Киль, Германия), присуждением фармацевтической премии Крейцфельда (H.G. Creutzfeldt Drug Prize) в июле 2010 г. Экспертный комитет представил следующие критерии при номинации: эффективность, подтвержденная клинической практикой в течение длительного времени; экономическая выгода, хорошо комбинируется с другими препаратами; снижение риска поздних осложнений; возможность применения у пожилых пациентов и больных с множественной коморбидностью; наличие глибенкламида в перечне основных лекарственных средств ВОЗ 16-го пересмотра (март 2010).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика. М 2011; 801.
2. Seino S., Shibasaki T., Minami K. Pancreatic beta-cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2010; 86: 6: 563—577.
3. Babenko A.P., Gonzalez G., Bryan J. Two regions of sulfonylurea receptor specify the spontaneous bursting and ATP inhibition of KATP channel isoforms. J Biol Chem 1999; 274: 17: 11587—11592.
4. Proks P., Reimann F., Green N., Gribbl F., Ashcroft F. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion. Diabetes 2002; 51: Suppl 3: S368—S376.
5. Gribble F.M., Tucker S.J., Seino S., Ashcroft F.M. Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and beta-cell K(ATP) channels. Diabetes 1998; 47: 9: 1412—1418.
6. Doërschner H., Brekardin E., Uhde I. Stoichiometry of Sulfonylurea-Induced ATP-Sensitive Potassium Channel Closure. Molecular Pharmacol 1999; 55: 1060—1066.
7. Day C. ADA-EASD diabetes guidance: individualised treatment of hyperglycaemia. Br J Diabet Vasc Dis 2012; 12: 3: 146—151.
8. Amiel S.A., Dixon T., Mann R. et al. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. Diabet Med 2008; 25: 245—254.
9. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Nissen S.E., Wolski K. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427—2443.
10. Aquilante C.L. Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010; 8: 3: 359—372.
11. Wei H., Dalton C., Di Maso M., Kanfer I., Lubenberg R. Physicochemical characterization of five glyburide powders: a BCS based approach to predict oral absorption. Eur J Pharmac Biopharmac 2008; 69: 1046—1056.
12. Карпов О.И. Микронизированный глибенкламид — модификация лекарственной формы и кинетики, нацеленная на результат. РМЖ 2006; 26: 3—6.
13. Blume H., Ali S.L., Siewert M. Pharmaceutical Quality of Glibenclamide Products A Multinational Postmarket Comparative Study. Drug Develop Indust Pharm 1993; 19: 20: 2713—2741.
14. Chaudhary A., Nagaich U., Gulati N., Sharma V.K., Khosa R.L. et al. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review. J Advanc Pharm Educ Res 2012; 2: 1: 32—67.
15. Rendell M. The Role of Sulphonylureas in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Drugs 2004; 64: 12: 1335—1339.
16. Carlson R.F., Isley W.L., Ogrinc F.G., Klobucar T.R. et al. Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non—insulin—dependent diabetes mellitus: a multicenter, double—blind, randomized trial. Clin Ther 1993; 15: 5: 788—796.
17. Bell D.S.H. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? CMAJ 2006; 174: 2: 185—186.
18. O'Rourke B. Myocardial KATP Channels in Preconditioning. Circulat Res 2000; 87: 845—855.
19. Riveline J.P., Danchin N., Ledru F., Varroud-Vial M., Charpentier G. Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. Diabetes Metab 2003; 29: 207—222.
20. Fisman E.Z., Tenenbaum A. A cardiologic approach to non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart disease. Cardiovasc Diabet 2009; 8: 38. doi: 10.1186/1475—2840—8—38.
21. Loubania M., Fowler A., Standen N.B. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium. Eur J Pharmacol 2005; 515: 142—149.
22. Simpson S.H., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., Eurich D.T., Johnson J.A. Dose—response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. CMAJ 2006; 174: 2: 169—174.
23. McAlister F.A., Eurich D.T., Majumdar S.R., Johnson J.A. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. Eur J Heart Fail 2008; 10: 703—708.

24. Garratt K.N., Brady P.A., Hassinger N.L., Grill D.E., Terzic A., Holmes D.R. Sulfonylurea Drugs Increase Early Mortality in Patients With Diabetes Mellitus After Direct Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 119—124.
25. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A., Rasmussen J.N. 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. *Eur Heart J* 2011; 32: 15: 1900—1908.
26. Meier J.J., Deifuss S., Klamann A. Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: the LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA). *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2003; 111: 344—350.
27. Selvin E., Bolen S., Yeh H.-C., Wiley C., Wilson L.M., Marinopoulos S.S., Feldman L., Vassy J., Wilson R., Bass E.B., Brancati F.L. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review. *Arch Int Med* 2008; 168: 19: 2070—2080.
28. Simard J.M., Woo S.K., Bhatta S., Gerzanich V. Drugs acting on SUR1 to treat CNS ischemia and trauma. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 1: 42—49.
29. Simard J.M., Woo S.K., Schwartzbauer G.T., Gerzanich V. Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 2012; 32: 1699—1717.
30. Chen M., Dong Y., Simard J.M. Functional Coupling between Sulfonylurea Receptor Type 1 and a Nonselective Cation Channel in Reactive Astrocytes from Adult Rat Brain. *J Neurosci* 2003; 23: 24: 8568—8577.
31. Patel A.D., Gerzanich V., Geng Z. Glibenclamide Reduces Hippocampal Injury and Preserves Rapid Spatial Learning in a Model of Traumatic Brain Injury. *J Neuropathol Exper Neurol* 2010; 69: 2: 1177—1190.
32. Simard J.M., Yurovsky V., Tsybalyuk N. et al. Protective Effect of Delayed Treatment With Low-Dose Glibenclamide in Three Models of Ischemic Stroke. *Stroke* 2009; 40: 2: 604—609.
33. Kunte H., Schmidt S., Eliasziw M. Sulfonylureas Improve Outcome in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2007; 38: 2526—2530.