

Принципы терапии впервые выявленного сахарного диабета 2 типа. Место Амарила (глимепирида): свойства, эффективность, безопасность

О.М. Смирнова

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

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, производные сульфонилмочевины, селективность, рецепторы сульфонилмочевины, алгоритмы лечения.

Type 2 diabetes therapy at the time of diagnosis. Glimepiride: property, efficiency, safety

O.M. Smirnova

Key words: type 2 diabetes mellitus, sulfonylurea derivatives, selectivity, sulfonylurea receptors, treatment algorithm.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – наиболее распространенная форма заболевания. По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения к 2025 году в мире ожидается увеличение количества больных более чем до 380 миллионов человек, что составит 122% по сравнению с 1990 годом. Уже сегодня СД2 является одной из 10 главных причин смерти в развитых странах мира. Стоимость лечения пациентов, страдающих СД, в 2,5 раза выше, чем у лиц без диабета. Развитие заболевания во все более молодом возрасте значительно сокращает продолжительность жизни. Главными причинами смерти при СД являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [1]. До сегодняшнего дня продолжаются дискуссии, касающиеся показателей компенсации углеводного обмена, являющихся целесообразными и безопасными с точки зрения частоты гипогликемий. В 2008 г. представлены результаты и подведены итоги нескольких многолетних международных многоцентровых исследований – ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), ACCORD – (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study).

Поскольку полученные данные оказались неоднозначными, обсуждение будет продолжено и, по-видимому, следует считать необходимым достижение уровня гликогемоглобина $HbA_{1c} < 7\%$, как и было рекомендовано раньше.

Как хорошо известно, в основе развития СД2 лежат три основных эндокринных дефекта: нарушение секреции инсулина, инсулинорезистентность жировой и мышечной тканей и инсулинорезистентность печени. Резистентность к инсулину может уменьшаться в результате снижения веса и/или фармакотерапии гипергликемии, однако она редко восстанавливается до нормальной. Секреция инсулина у этих больных неполноценна и недостаточна для того, чтобы компенсировать инсулинорезистентность [2, 3].

Патофизиология СД2 характеризуется:

- гетерогенностью;
- комплексным взаимодействием генетических факторов и факторов внешней среды;
- длительным продромальным периодом;
- неуклонным прогрессированием заболевания.

Инсулинорезистентностью (ИР) называют состояние, при котором требуется большее, чем в норме, количество инсулина для формирования нормальной биологической реакции. ИР – это ухудшение ответа на физиологическое действие инсулина, включая его влияние на глюкозу, метаболизм липидов и белков и эндотелиальную функцию сосудов.

ИР – это:

- первичный и продолжительный эндокринный дефект;
- главный фактор в развитии СД2;
- независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ухудшение периферической утилизации глюкозы при ИР изучается с помощью эугликемического – гиперинсулинемического клэмп (тест захвата глюкозы периферическими тканями).

Таблица 1

Факторы риска развития сосудистых осложнений (UKPDS) % ↑ риска		
САД	на 10 мм Hg↑	15
HbA _{1c}	на 1%↑	11
ЛПНП	на 1 ммоль/л↑	57
ЛПВП	на 0,1 ммоль/л↑	-15
Курение	да	70!!!

Дисфункция β-клеток – это аномальная секреция инсулина, которая выражается вначале в компенсаторной гиперинсулинемии, а затем в развитии секреторной недостаточности у предрасположенных к СД2 лиц. Таким образом, дисфункцию β-клеток при СД2 можно определить как аномальный ответ на глюкозу и другие секретогены с последующим снижением массы β-клеток и развитием инсулинопении. При СД2 с течением заболевания отмечается неуклонное снижение функции β-клеток.

СД2 проходит в своем развитии ряд стадий. До момента манифестации заболевания может пройти много времени – от нескольких лет до нескольких десятилетий. В период латентного течения, называемый предиабетом, можно выявить такие изменения обмена глюкозы, как нарушенный уровень глюкозы натощак (НГН), нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и инсулинорезистентность, наличие которых вызывает развитие макро- и микрососудистых заболеваний. Все это приводит к тому, что в момент манифестации и диагностики заболевания у половины пациентов уже имеются сосудистые осложнения.

Важнейшую роль в формировании представлений о факторах прогрессирования сосудистых осложнений при СД2 играют данные Британского многоцентрового исследования UKPDS [4]. Впервые были определены главные факторы риска прогрессирования сосудистых осложнений в виде хронической гипергликемии и гипертензии (табл. 1).

После того, как диагноз СД2 поставлен, необходимо провести ряд необходимых лабораторных и функциональных обследований.

План клинического обследования больных с впервые выявленным СД2 включает в себя:

Первичное обследование:

- жалобы (симптомы), вес тела;
- измерение артериального давления (АД) лежа и сидя;
- определение пульсации на периферических сосудах;
- определение уровня снижения чувствительности на ногах;
- определение остроты зрения по таблицам Головина;
- прямая офтальмоскопия глазного дна при расширенных зрачках.

Обязательные лабораторные исследования:

- уровень гликогемоглобина HbA_{1c};
- уровень креатинина, мочевины и электролитов в сыворотке;
- уровень белка, глюкозы и кетоновых тел в моче;
- клинический анализ крови;
- липидный профиль (особенно при наличии симптомов макрососудистых осложнений);
- функциональные печеночные тесты.

Инструментальные методы обследования:

- электрокардиография;
- рентгенография органов грудной клетки.

Таблица 2

Антидиабетические препараты как монотерапия [1]			
Терапия	Hb _{A1c} ↓	Преимущества	Недостатки
Шаг 1: начало изменение образа жизни – снижение веса и ↑ физ. активности метформин	1–2	Низкая стоимость, положительные результаты	Эффективно только в первый год болезни
	1,5	Низкая стоимость, не влияет на вес	Побочные эффекты ЖКТ и редко лактатацидоз
Шаг 2: добавить инсулин сульфониламиды	1,5–2,5	Нет лимита дозы, дешево, улучшает профиль липидов	Иньекции, самоконтроль, гипогликемия, прибывка веса
	1,5	Низкая стоимость	Прибавка веса, гипогликемия (особенно глибенкламид или хлорпропамид)

Consensus ADA – EASD 2008

В дальнейшем необходимо проводить следующие ежегодные обследования:

- полное клиническое обследование;
- вес тела;
- АД лежа и сидя;
- микроальбуминурия или в случае необходимости клинический анализ мочи;
- гликогемоглобин (1 раз в 3 месяца);
- биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, электролиты, липидный спектр, функциональные печеночные пробы);
- определение остроты зрения и офтальмоскопия при расширенных зрачках;
- осмотр ног при наличии деформаций, язв и определение чувствительности.

Современные тенденции в лечении СД2 заключаются в том, чтобы диагноз ставился как можно раньше (на стадии НТГ) и тогда же начиналось соответствующее лечение. При манифестации диабета необходимо использовать нефармакологические и фармакологические (пероральные) средства. При этом предпочтение, безусловно, отдается агрессивной тактике: всегда необходимо стремиться к достижению целевых значений гликемии. Необходимо преимущественное использование комбинированной терапии. Активная инсулинотерапия также должна использоваться как можно раньше и в достаточных дозах.

Европейской группой по изучению сахарного диабета EASD (1999 г.) [5] были предложены показатели целевых значений гликемии, артериального давления, показателей липидов. В последние годы сформулировано и внедрено в клиническую практику понятие интенсивной терапии, которое подразумевает не только ликвидацию субъективных симптомов заболевания, но и достижение целевых значений гликемии, то есть уровней гликогемоглобина Hb_{A1c} менее 6,5%, гликемии натощак менее 5,5–6,0 ммоль/л и постприандиальной гликемии 7,5–9,0 ммоль/л. На конгрессе EASD в 2005 г. в Афинах были приняты Общие рекомендации по лечению СД2 (Global Guideline for Type 2 Diabetes. Международная диабетическая федерация – IDF 2005 г.). Лечение СД2 всегда следует начинать с изменения образа жизни, которое подразумевает соблюдение диеты, регулярные физические нагрузки, целевое снижение массы тела, обучение и самоконтроль.

Терапию сахароснижающими препаратами назначают тогда, когда изменение образа жизни не обеспечивает поддержание целевых значений гликемии. Вместе с тем, на протяжении всей жизни пациентам необходимо продолжать строгое соблюдение соответствующей диеты и режима физических нагрузок. Начало терапии каждым новым пероральным сахароснижающим препаратом (ПСП) следует оценивать спустя 2–3 месяца от начала лечения по изменению уровня Hb_{A1c}. Пероральную терапию рекомендуется начинать у лиц с избыточным весом с назначения метформина (при условии отсутствия нарушения почечной функции или риска возникновения такого нарушения или других

противопоказаний к нему). Одновременно проводится мониторинг почечной функции и риска ее значительного ухудшения (до скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м²) у получающих метформин (Мет) пациентов. В тех случаях, когда не удается достичь целевых значений гликемии, переходят к комбинированной терапии. Дополнительно назначать новые ПСП и титровать дозу необходимо до достижения целевых уровней гликемии. В случае неэффективности следует начать инсулинотерапию. На основе Рекомендаций IDF созданы отечественные рекомендации, которые действуют до настоящего времени.

В 2006 году Американской диабетологической ассоциацией (ADA) совместно с экспертами Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) был предложен Согласованный алгоритм (Консенсус) по ведению гипергликемии при СД2 (начальная и дополнительная терапия). За данной публикацией последовала дискуссия и были высказаны разные «за» и «против». Итогом обсуждения стал новый алгоритм (2008 г.). Согласно ему обозначена главная цель гипогликемизирующей терапии в виде снижения уровня гликогемоглобина Hb_{A1c} < 7%. Подобный уровень Hb_{A1c} следует признать достижимым и безопасным для большинства больных. Из алгоритма лечения удален период нефармакологического лечения (низкокалорийная диета и физическая нагрузка без пероральных препаратов) в виде монотерапии. Это не означает, что эти методы лечения не нужны. Наоборот, их необходимо использовать у всех пациентов без исключения, однако одновременно необходимо начинать и медикаментозную терапию метформином при отсутствии противопоказаний к нему [5].

Далее, для того, чтобы сделать правильный выбор гипогликемизирующего препарата, необходимо оценить его эффективность в отношении снижения уровня глюкозы, профиль безопасности, легкость приема, влияние на развитие поздних осложнений при длительном использовании, стоимость лечения. Существующие ПСП позиционируются в настоящее время следующим образом: первым шагом является назначение метформина. Затем, в случае недостаточного эффекта монотерапии, – необходимо сделать выбор между инсулинотерапией и производными сульфонилмочевины (гликлазид или глимепирид). Преимущества и недостатки препаратов представлены в табл. 2 и 3 [6].

Эффективность лечения оценивается по истечении 2–3 месяцев при постепенном увеличении дозы первого препарата от средней терапевтической до максимальной. В том случае, если целевые значения гликемии не достигнуты, необходимо переходить к комбинированной терапии. Комбинированной терапией называют одновременное использование сахароснижающих препаратов разных групп, в случае неэффективности использования терапии одним препаратом в максимальной дозе. При этом достигается двойной эффект и появляется возможность воздействия на оба нарушенных звена в патогенезе СД2 – инсулинорезистентность и секрецию инсулина.

При комбинированной терапии необходимо назначать препараты разного действия. Обычно это сочетание производных

Таблица 3

Антидиабетические препараты как монотерапия [2]			
Терапия	HbA _{1c} ↓	Преимущества	Недостатки
Второй ряд: тиазолидиндионы	0,5–1,4	Улучшают профиль липидов, потенциально снижают риск инфаркта миокарда (ИМ) (пиоглитазон)	Задержка жидкости, сердечная недостаточность, прибавка веса, дорого, переломы костей, потенциальное повышение риска ИМ (авандия)
ГЛП-1 агонист (экзенатид)	0,5–1,0	Потеря веса	Иньекции, часто побочные эффекты ЖКТ, дорого, мало опыта
Другие лекарства: ингибиторы α-глюкозидазы	0,5–0,8	Вес нейтрален	Побочные эффекты ЖКТ часто, прием 3 раза в день, дорого
глиниды	1–1,5	Короткое действие	Прием 3 раза в день, дорого
ДПП-4-ингибиторы	0,5–0,8	Снижение веса	Длительная безопасность не установлена, дорого Иньекции, побочные эффекты со стороны ЖКТ, небольшой опыт применения

Consensus ADA – EASD 2008

сульфонилмочевины (ПСМ) и препаратов периферического действия. Клинический опыт показывает, что длительная монотерапия любым из препаратов, приводит к ухудшению компенсации. Применение комбинированной терапии на ранних этапах заболевания СД 2 можно считать вполне оправданным, поскольку при этом отмечается максимальная эффективность для достижения почти нормального контроля и возможность снизить до минимума побочные действия за счет более низких дозировок каждого из препаратов.

При выборе любого из препаратов необходимо оценить наличие противопоказаний для его назначения. Известно, что для метформина подобным и главным противопоказанием является почечная недостаточность, поскольку повышается риск лактатацидоза [6]. Следует помнить и о других противопоказаниях (гипоксические состояния любой этиологии: сердечно-сосудистая недостаточность, заболевания легких, анемия, инфекционные заболевания; острые осложнения СД, злоупотребление алкоголем, беременность и лактация, лактатацидоз в анамнезе).

Препараты, производные сульфонилмочевины (ПСМ), снижают уровень глюкозы путем усиления секреции инсулина. В отношении их эффективности доказано, что они вызывают снижение уровня HbA_{1c} приблизительно на 1,5%. Главное побочное действие ПСМ – это гипогликемии, хотя к счастью тяжелые гипогликемии редки. Тяжелые гипогликемии чаще

наблюдаются у пожилых людей. Хлорпропамид и глибенкламид (глибурид в США и Канаде) достоверно чаще вызывают развитие гипогликемий по сравнению с гликлазидом, глимепиридом и глипизидом, поэтому рекомендуется отдавать предпочтение именно этим препаратам. Возможна прибавка массы тела. Утверждение, что ПСМ могут увеличивать смертность при СД (UGDP) полностью опровергнуто в исследованиях UKPDS и ADVANCE. Дополненный и переработанный Алгоритм представлен на рис. 1 [4, 6].

Клинически манифестация заболевания проявляется гипергликемией натощак и гипергликемией после еды.

Для того, чтобы в дебюте заболевания установить наличие инсулинорезистентности, необходимо провести клэмп-тест, что доступно немногим клиникам. Отчасти и по этой причине, а главным образом из-за более высокой эффективности, наиболее часто в качестве препарата первого выбора используют секретогены.

Как следует из вышеизложенного, в клинической практике при назначении производных сульфонилмочевины, следует отдать предпочтение глимепириду (Амарил) или гликлазиду. Необходимо напомнить, что глимепирид (Амарил) обладает рядом уникальных и очень полезных свойств [7–10]. Этот препарат обеспечивает оптимальный контроль гликемии в течение суток при однократном утреннем приеме, при этом уровень инсулинемии значительно ниже, чем при использовании других

ПСМ. Риск гипогликемий при приеме Амарила также достоверно ниже даже при физических нагрузках. Интересным является тот факт, что Амарил не вызывает прибавки массы тела и способствует ее снижению (рис. 3), тогда как увеличение массы тела и частые гипогликемии являются основными побочными эффектами у других ПСМ. Исследования показали, что Амарил не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему и обладает экстрапанкреатическим действием [11].

Изучение фармакокинетики Амарила выявило, что для препарата характерны:

- быстрое и полное всасывание;
- 100% биодоступность;
- период полувыведения составляет 9 ч, что дает возможность контролировать гликемию в течение суток;



Рис. 1. Алгоритмы ADA и EASD 2008

- наличие двойного пути выведения: 60% через почки и 40% через ЖКТ;

- его метаболиты неактивны.

Двойное действие Амарила было доказано в экспериментальных и клинических исследованиях (рис. 4). В работах Draeger KE с соавт. 1996 г. [12] было показано, что Амарил снижает уровень гликемии так же эффективно, как глибенкламид. Однако уровень инсулина при этом оказался значительно ниже. Из полученных данных был сделан важный вывод, что Амарил обладает инсулинсберегающим действием.

Важным свойством Амарила является возможность его однократного приема утром, независимо от приемов пищи. Это качество значительно увеличивает приверженность больных к лечению, что было доказано в ряде работ. Установлено, что однократный прием 6 мг Амарила так же эффективно влияет на секрецию инсулина и С-пептида, как двухкратный прием 3 мг этого препарата [13].

Поскольку Амарил является производным сульфонилмочевины, его действие также осуществляется через связывание с рецептором сульфонилмочевины на поверхности β -клетки. Однако в противоположность другим препаратам, Амарил взаимодействует с частью рецептора сульфонилмочевины, обозначаемого SURX, и имеющего молекулярный вес 65 кДа [7, 9]. Это было доказано в работах W. Kramer с соавт. 1995. Для идентификации участков связывания использовали меченые радиоактивной меткой препараты – глимепирид и глибенкламид. Ассоциацию с рецептором и диссоциацию оценивали по фотоаффинности. В качестве субстрата брали культуру интактных мембран β -клеток. В результате было установлено, что меченый глибенкламид связывался с белком мембраны с молекулярным весом 140 кДа, тогда как меченый глимепирид – с белком с молекулярным весом 65 кДа. На основании полученных данных было установлено, что связывание и высвобождение глимепирида из связи со своим рецептором происходит иначе, чем у глибенкламида – оба процесса протекают быстрее. Модель этого связывания предложена Muller G. 2000 г. (рис. 5 и 6).

Амарил является одним из немногих препаратов, производных сульфонилмочевины, чье экстрапанкреатическое действие доказано. Это действие Амарила выражается в повышении активности инсулина на рецепторном и пострецепторном уровне, снижении уровня глюкозы плазмы в отсутствие увеличения уровня инсулина и подавлении секреции (см. рис. 4) глюкагона.

Для оценки влияния глимепирида на пострецепторную передачу сигнала с инсулинового рецептора измеряли включение

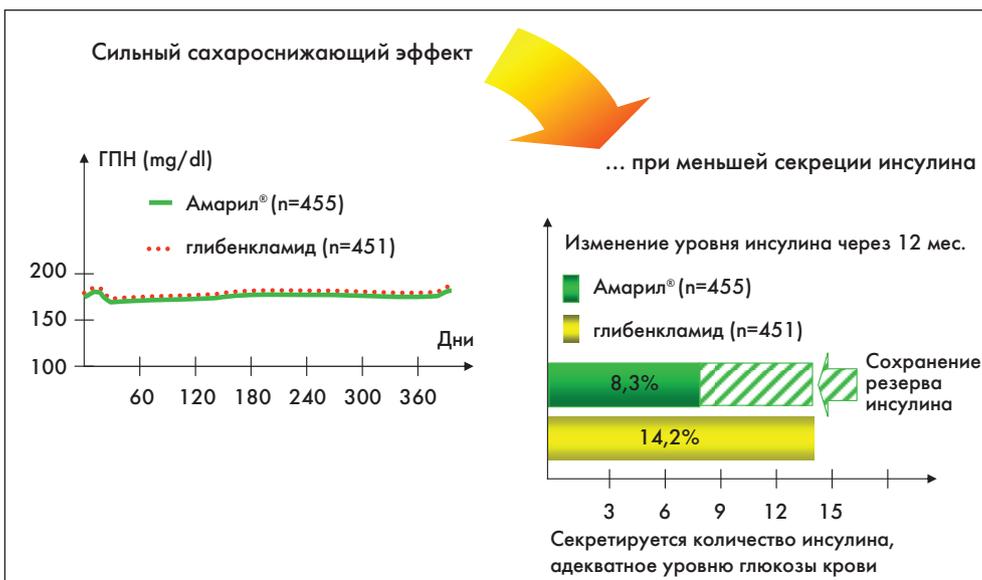


Рис. 4. Инсулинсберегающий эффект

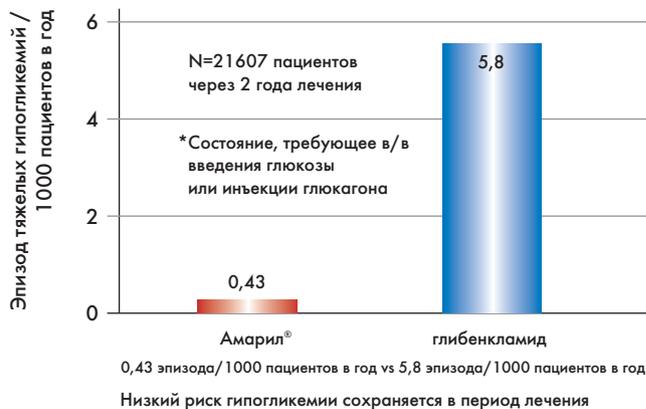


Рис. 2. Частота гипогликемий

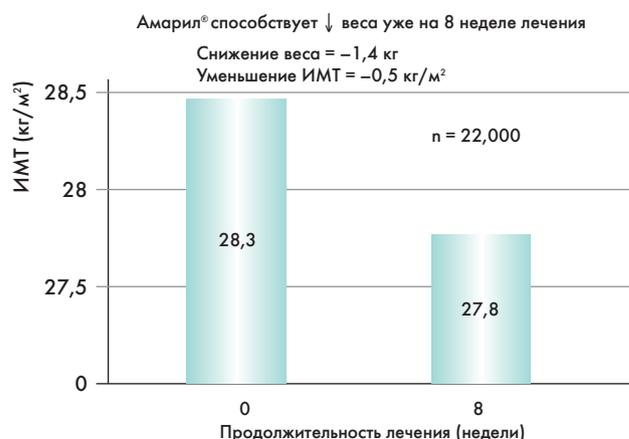
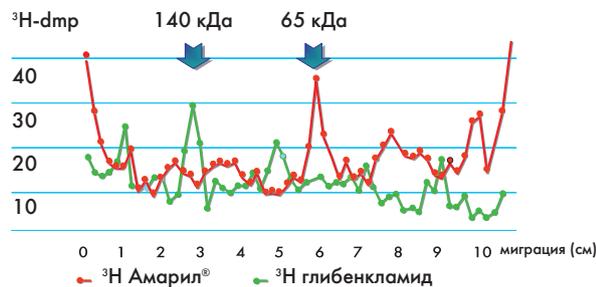


Рис. 3. Снижение массы тела

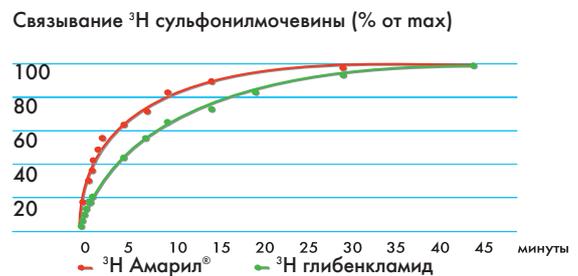
меченого глицерола в диацилглицерол. Глимепирид (Амарил), как и инсулин, значительно повышал образование диацилглицерола. Это свидетельствует о том, что Амарил оказывает самостоятельное экстрапанкреатическое действие на метаболизм глюкозы внутри клетки. Позднее было показано, что этот механизм действия происходит путем увеличения количества транспортеров глюкозы Glut4 и повышения их активности в адипоцитах. Доказано подавляющее влияние Амарила на продукцию глюкагона. И, наконец, было изучено влияние связывания Амарила с АТФ-зависимыми калиевыми каналами кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток [9].

В норме АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцита закрыты. При активации (в условиях ишемии) происходит открытие калиевых каналов и ионы калия выходят из клетки. Увеличивается электрический потенциал мембраны и ограничивается приток ионов Са. Наступает расслабление мышц. В итоге это приводит к более экономному расходованию высокоэнергетических фосфатов ишемизированными клетками. Этот процесс называется прекодиционированием или ишемической подготовкой. Физиологический смысл его заключается в том, что в условиях ишемии сердце само себя защищает



Различные места связывания для Амарила® (65 кДа) и других производных сульфонилмочевины (140 кДа)

Рис. 5. Фотоаффинность меченых RINm5F клеток с ³H Амарилом® и ³H глибенкламидом



Амарил® в 2,5–3 раза быстрее ассоциирует с рецептором, чем глибенкламид. Это обеспечивает более быстрый и эффективный выброс инсулина в ответ на прием Амарила®

Рис. 6. Кинетика ассоциации β-клеток и ³H-СМ (RINm5F-cells)

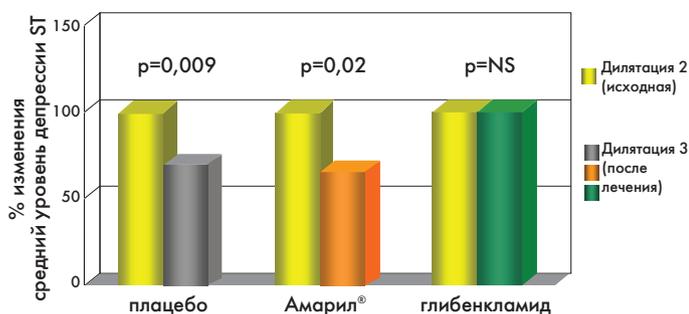


Рис. 7. Максимальная депрессия сегмента ST

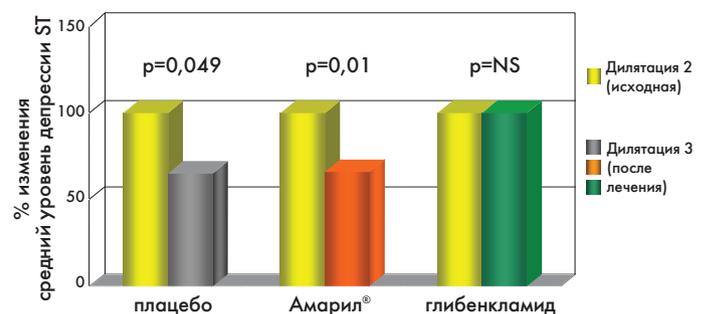


Рис. 8. Средняя депрессия сегмента ST

от инфаркта. Ишемическая предподготовка возникает при автоматическом открытии КАТФ-зависимых каналов сердца во время кратковременного эпизода мягкой ишемии миокарда. Блокада КАТФ-зависимых каналов сердца препаратами может стать пагубной для миокарда в состоянии ишемии за счет подавления ишемической предподготовки. Ряд препаратов, производных сульфонилмочевины (глибенкламид и толбутамид) связываются с КАТФ-зависимыми каналами как β-клетки, так и кардиомиоцита. По этой причине глибенкламид упраздняет кардиопротективный эффект ишемической предподготовки за счет длительного закрытия калиевых каналов [11, 14].

Амарил связывается с другим рецептором на β-клетке, не влияя на прекодиционирование миокарда. Эти данные были подтверждены в клиническом исследовании Klepzig с соавт. 1999 г. [14]. Трех группам пациентов проводилось 3 дилатации коронарных артерий путем инфляции баллона для имитации ишемии. Затем вводили препараты: Амарил, глибенкламид или плацебо. Оценивали по ЭКГ депрессию сегмента ST в максимальных и средних его значениях. Амарил вызывал уменьшение депрессии

сегмента ST на 34% (плацебо на 35%), что позволило сделать вывод об отсутствии его влияния на ишемическую предподготовку. Амарил также снижал максимальную депрессию сегмента ST (показатель ишемии) на 33% (плацебо 40%), в то же время эффект глибенкламида был незначительным [19] (рис. 7 и 8).

В заключение можно сказать, что в клинической практике имеется эффективный сахароснижающий препарат Амарил, обеспечивающий хороший контроль гликемии при однократном приеме, способствующий снижению массы тела, не имеющий побочных действий, обладающий экстрапанкреатическим инсулинсберегающим действием, безопасный при назначении лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями с большим диапазоном дозировок. Наличие инсулинсберегающего эффекта отличает Амарил от других производных сульфонилмочевины, поскольку именно это предохраняет пул β-клеток от апоптоза и способствует более продолжительному сохранению их секреторной функции. Данный препарат может быть препаратом выбора при медикаментозной терапии впервые выявленного СД2.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2007.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В.. Сахарный диабет. Руководство для врачей. Универсум Паблишинг, М., 2003.
3. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Гэотар-Медиа, М., 2008.
4. 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;12;352(9131):837–53.
5. Guidelines for Diabetes Care. *Diabetic Medicine*. 1999, vol. 16 (September).
6. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*, Vol. 31, Num. 12, Dec. 2008.
7. Herman M et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50 (Suppl):S346Kramer, W. et al. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the β-cell sulfonylurea receptor. Photoaffinity labeling of a 65 kDa by [3H] glimepiride. *Biochim. Biophys. Acta* 1191 (1994) 278–290.
8. Holsten A. et al; Lower incidence of severe hypoglycemia in type 2 diabetic patients treated with Glimepirid versus Glibenclamide. *Diabetologia* 2000, 43:A40.
9. Muller G., *Molecular Medicine* 6(11):907–933, 2000.
10. Shade D.S. et al, A placebo-controlled, randomize study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol*. 1998; 38: 636–641.
11. Gabor Pogatsa et al, Effects of Glimepiride and Gliclazide on Cardiac Arrhythmias in Patient with type 2 diabetes and cardiac insufficiency. *Diabetes*. 2001; 50 (suppl): A 128.
12. Draeger KE et al, Long-term treatment of type 2 Diabetic Patients with New Oral Antidiabetic Agent Glimepiride (Amaryl): a double blind comparison with Glibenclamide. *Horm. Metab. Res* 1996; 28: 419–25.
13. Paes AH, Bakker a, Soe-agnie CJ. Impact of doses frequency on patient compliance. *Diabet Care*. 1997 Oct; 20 (10): 1512–7.
14. Klepzig at all *Eur Heart J* 1999; 20:439, Mocanu at all, *Circulation*. 200; 102 (suppl 1):288.