

16. Grant J. M. (Ed.) // Brit. J. Obstet. Gynaec. — 1996. — Vol. 103. — Suppl. 13.
17. Heile S. I., Omsjö J. H. et al. // Clin. Endocr. — 1996. — Vol. 45, N 6. — P. 727—732.
18. Holden R. J. // Med. Hypothes. — 1995. — Vol. 45. — P. 169—189.
19. Juhan-Vague I., Alessi M. C., Vague P. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — P. 457—462.
20. Kuller L. H., Meilahn E. N. // Cur. Opin. Lipidol. — 1996. — Vol. 7, N 4. — P. 203—208.
21. Laakso M. // Ibid. — P. 217—226.
22. Leonetti F., Iozzo P., Giaccari A. et al. // J. endocr. Invest. — 1993. — Vol. 16. — P. 855—880.
23. Margolis J. R., Kannel W. B., Feilieb M. // Amer. J. Cardiol. — 1973. — Vol. 32. — P. 1—7.
24. Panay N., Studd J. W. W., Carter G. et al. // J. Endocr. — 1997. — Vol. 152. — Suppl. — P. 174.
25. Pyorala K. // Diabetes Care. — 1979. — Vol. 2. — P. 131—141.
26. Reaven G. M., Chen IY-D., Jeppesen J., Krauss R. M. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 92. — P. 141—146.
27. Reckless J. // In Issues in hyperlipidaemia, N 10, P. 5.
28. Rittmaster R. S. // Clin. Endoc. — 1997. — Vol. 46, N 2. — P. 129—130.
29. Sattar N., Jaap A. J., MacCuish A. C. // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13. — P. 782—788.
30. Stamatakis K. E., Spina Y., Rangou D. B. et al. // Clin. Endocr. — 1996. — Vol. 45, N 5. — P. 615—621.
31. Update on Adolescent Gynecology and Endocrinology, 3-d. — Athens, 1995.
32. Stekolchitschikova O., Sazonova N., Dedov I. I. // European Congress on Menopause, 4-th. — Vienna, 1997.

Поступила 18.03.98

◆ ОБЗОРЫ

© М. И. БАЛАБОЛКИН, 1999

УДК 615.252.349

М. И. Балаболкин

РЕПАГЛИНИД — НОВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ САХАРПОНИЖАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

Институт диабета ЭНЦ РАМН, Москва

Препараты сульfonyлмочевины представляют основную группу лекарств, применяемых для лечения сахарного диабета (СД) II типа. Эти препараты относятся к секретогенам инсулина и основное их сахароснижающее действие связано со стимуляцией образования и высвобождения инсулина из островков поджелудочной железы.

Однако, все препараты сульfonyлмочевины имеют некоторые недостатки, выраженные в большей или меньшей степени, которые не позволяют во всех случаях добиваться стойкой компенсации диабета и нормализации показателей углеводного обмена на протяжении как длительного времени, так и 1 сут. Последнее связано с тем, что пик действия препарата и повышение постабсорбционной гипергликемии не совпадают по времени. Это приводит, с одной стороны, к недостаточному снижению уровня глюкозы в крови в течение длительного времени, а с другой к развитию гипогликемии различной степени выраженности в случае недостаточного количества принятой пищи или пропуска приема пищи. Гипогликемия представляет угрозу для жизни каждого больного, особенно для пожилых и одиноких больных СД II типа, приводя к летальному исходу (невозможность своевременно принять пищу) или нарушению мозгового кровообращения и инфаркту миокарда.

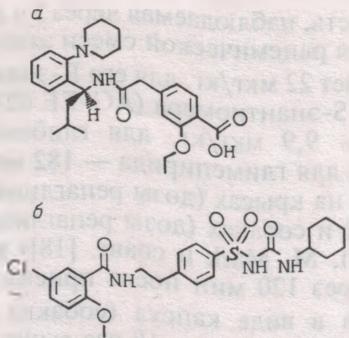
В связи с этим различные фармацевтические фирмы в течение многих лет проводят исследования по поиску новых пероральных сахарпонижающих препаратов, которые были бы лишены указанных недостатков. Одной из таких разработок является синтез нового перорального сахарпонижающего вещества репаглинида (новонорм, "Novo Nordisk", Дания), не относящегося к классу препаратов суль-

фонилмочевины и являющегося производным бензойной кислоты.

Репаглинид структурно относится к меглитиниду, у которого присутствует несульfonyлмочевинная часть молекулы глибенкламида (см. рисунок).

Репаглинид (аналог меглитинида) является новым сахарпонижающим препаратом и подобно препаратам сульfonyлмочевины, стимулирует секрецию инсулина. Механизм действия репаглинида основан на закрытии калиевых каналов и ингибировании входления калия в клетку, что приводит к деполяризации мембранны β -клеток, открытию вольтаж зависимых кальциевых каналов и повышению уровня цитозольного кальция с последующим высвобождением инсулина [4].

Исследования, проведенные *in vitro* с использованием двух видов β -клеток (мышьные β -TC3-клетки и β -клетки островков поджелудочной железы крысы), показали, что репаглинид в концентрации 10 нмоль/л ингибирует калиевые каналы в такой же степени, как это наблюдается при применении глибенкламида в концентрации 20 нмоль/л. Это в свою очередь через серию последовательных процессов, указанных выше, приводит к повышению концентрации цитозольного кальция и стимуляции секреции инсулина [11]. Подтверждением этого механизма действия служит тот факт, что добавление к указанной культуре клеток верапамила в концентрации 10 мкмоль/л, являющегося антагонистом кальциевых каналов, препятствует соответствующим изменениям содержания цитозольного кальция, необходимого для инициации процесса экзоцитоза секреторной гранулы инсулина. Таким образом, как глибенкламид, так и репаглинид в конечном итоге оказывают свое инсулинстимули-



Химическая структура репаглинида (а) и глибенкламида (б).

Репаглинид (новонорм) — $C_{27}H_{36}N_2O_4(+)-2\text{-ethoxy}-4\text{-[}N\text{-(}3\text{-methyl-1(S)\text{-}}(1\text{-piperidinyl})\text{butyl}\text{]carbamoyl}]\text{methyl}\text{]benzoic acid}$; мол. м. 452,59 М.

рующее действие на конечном этапе через повышение уровня цитозольного кальция. Однако, по данным J. Fuhendorff et al. [7] глибенкламид и репаглинид это действие на АТФ-чувствительные калиевые каналы осуществляют посредством комплексирования с различными связывающими местами (рецепторами), локализованными на β -клетках. Исследованиями с использованием σ -опиоидного лиганда [(+)-3-(3-гидроксифенил)-N-пропил] пиперидин (PPP)], который применяется с целью идентификации мест связывания репаглинида и глибенкламида, эти авторы [5, 6] показали, что мышечные β -TC3-клетки имеют 2 высокоаффинных связывающих места для глибенкламида (8,2 и 25,2 нМ). Что касается связывания репаглинида, то установлено одно PPP-чувствительное и высокоаффинное место и второе PPP-нечувствительное с низкой аффинностью для небольшого соединения (549 нМ). Выявлено также одно связывающее место для гепаглинида (3,6 нМ), которое было PPP-нечувствительным и имело низкую аффинность для глибенкламида (14,4 нМ). Исследования показали, что репаглинид в 3–5 раз сильнее стимулировал высвобождение инсулина из изолированных перфузируемых островков поджелудочной железы мыши.

В другом исследовании дополнительно изучали способность глибенкламида и репаглинида стимулировать высвобождение инсулина из изолированных мышечных островков поджелудочной железы [13]. Действительно, в отношении высвобождения инсулина из островков поджелудочной железы репаглинид более эффективен, чем глибенкламид, но для проявления этой активности он в большей степени по сравнению с глибенкламидом зависит от присутствия в инкубационной среде d-глюкозы. Кроме того, как показано другим исследованием этих же авторов [14] с использованием 2,4-динитрофенола, который снижает влияние препаратов сульфонилмочевины (например, глибенкламида и др.) на закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов, репаглинид лучше, чем другие препараты сульфонилмочевины (глибенкламид и глиборнурид), нормализует глюкозоиндуцируемое высвобождение инсулина из изолированных, метаболически-стессорных мышечных островков поджелудочной железы. Высвобождение инсулина в ответ на введение репаглинида не изменялось в присутствии или отсутствии 2,4-динитрофенола, тогда как в присутствии глибенкламида или глиборнурида оно снижалось на 60 и 30% соответственно.

Исключительный интерес представляет работа W. Diederer, W. Kolb [3], посвященная изучению влияния различных сахарпоникающих препаратов на АТФ-чувствительные калиевые каналы β -клеток поджелудочной железы и миоциты. С помощью оригинальной методики снимали потенциалы с отдельных миоцитов при перфузии их хромакалином в концентрации 30 мкг/ммоль/л в присутствии 3, 10, 30 и 100 нмоль/л репаглинида, глибенкламида или глиметирида, учитывали концентрацию полумаксимального угнетения калиевых каналов (IC_{50}). Значение IC_{50} для репаглинида составило 10,4 (8,3–13,0 нмоль/л), для глибенкламида — 9,2 (6,8–12,6 нмоль/л), для глиметирида — 25,4 (17,8–36,4) нмоль/л. IC_{50} для репаглинида статистически не отличалось от данных, полученных при применении глибенкламида. Репаглинид, таким образом, угнетает АТФ-чувствительные калиевые каналы в миоцитах сердца, и это угнетение качественно сравнимо с другими препаратами сульфонилмочевины. Эффективность репаглинида и глибенкламида по ингибираванию калиевых каналов в миоцитах сердца сравнима с показателями, полученными при исследовании на β -клетках островков поджелудочной железы, где IC_{50} составлял 89 и 47 нмоль/л соответственно. Глиметирид в 2,5 раза менее эффективен, чем глибенкламид и репаглинид, ингибиравал калиевые каналы в миоцитах сердца, и его рецепторная аффинность в β -клетках островков поджелудочной железы была в 2,5–3 раза ниже по сравнению с репаглинидом и глибенкламидом. Эффективность репаглинида по ингибираванию калиевых каналов в миоцитах была в 100 раз ниже по сравнению с его влиянием на эти процессы в β -клетках.

Взаимосвязь инсулинопротонного действия несульфономочевинных препаратов семейства меглитинида (репаглинид, вещества A-4166 и KAD1229) с их структурой изучена в лаборатории, руководимой W. Malaisse [16]. Исследование, выполненное на изолированных островках поджелудочной железы крыс, показало, что все 3 соединения оказывают влияние на receptor, который локализуется в непосредственной близости от АТФ-чувствительных калиевых каналов. Конформационный анализ 3 соединений показал, что инсулинопротонное действие этих соединений связано с наличием в их структуре U-образной конфигурации.

Несмотря на то что глибенкламид, глиметирид и репаглинид комплексируются с рецепторами к препаратам сульфонилмочевины β -клеток поджелудочной железы, структурно-активирующие взаимоотношения у них различаются. При изучении этих структурно-функциональных взаимоотношений (конформационное пространство, электростатические и липофильные потенциалы) с помощью рентгеноспектрального анализа, W. Grell и соавт. [10] показали, что конформации U представляют собой обычную форму изменений, наблюдаемую при комплексировании всех исследуемых препаратов. Однако калькуляция гидрофобных потенциалов при комплексировании репаглинида и глибенкламида, показала достоверность их различий. Выявленные различия в связывании препаратов, вероятнее всего, по мнению авторов, обусловлены их разной липофильностью.

Несмотря на общность начальных механизмов действия репаглинида и препаратов сульфонилмочевины (ингибиение АТФ-чувствительных калиевых каналов), конечный их эффект различен. Если препараты сульфонилмочевины, стимулируя высвобождение инсулина, угнетают глюкозостимулирующую биосинтетическую активность островков поджелудочной железы, то у репаглинида это отрицательное влияние на синтез белка в островках поджелудочной железы, включая синтез проинсулина, отсутствует [26]. Эти исследования были проведены на изолированных островках поджелудочной железы крыс как в присутствии $1-[4-^3\text{H}]$ фенилаланина (4 мкг/моль) и глюкозы в концентрации 2,8 или 16,7 ммоль, так и в присутствии или отсутствии репаглинида (10 мкг/моль). Повышение уровня глюкозы в инкубационной среде увеличивало включение фенилаланина в 4 раза. В отсутствие репаглинида отношение проинсулина к общему количеству пептидов составляло $33,3 \pm 10,2$ и $58,7 \pm 1,7\%$ при концентрации глюкозы 2,8 и 16,7 ммоль/л соответственно, а в присутствии репаглинида — $23,7 \pm 8,8$ и $57,9 \pm 2,1\%$ соответственно. Репаглинид, таким образом, предохраняет β -клетки островков поджелудочной железы и сохраняет их адекватный ответ на различные нутриенты — пищевые стимуляторы секреции инсулина.

Перечисленным не исчерпываются различия в механизме действия репаглинида и глибенкламида на регуляцию углеводного обмена. Так, J. Fuhldorff и соавт. [8] установили, что оба препарата имеют как общие, так и специфические механизмы стимуляции секреции инсулина. Изучая влияние этих препаратов *in vitro* (на культуре клеток β -TC3) и *in vivo* (при внутривенном пероральном введении), установили, что инсулинсекретирующие клетки имеют 2 или даже 3 типа рецепторов, связывающих репаглинид и глибенкламид с различной аффинностью: 1) высокоаффинные рецепторы для репаглинида ($K_D < 4$ нмоль/л) и низкоаффинные для глибенкламида (14 нмоль/л); 2) высокоаффинные рецепторы для глибенкламида (25 нмоль/л) и низкоаффинные для репаглинида (> 500 нмоль/л); 3) РРР-чувствительные высокоаффинные (8 нмоль/л) для репаглинида и глибенкламида. Кроме того, эти авторы установили, что репаглинид более чем в 5 раз эффективнее, чем глибенкламид стимулирует секрецию инсулина (40 и 200 нмоль/л, соответственно). Различия между двумя препаратами наблюдаются и в механизмах их внутриклеточного действия, что является следствием их различной способности проникновения во внутрь клетки: глибенкламид, как и толбутамид, интернализируется островками поджелудочной железы, тогда как внутриклеточное поглощение репаглинида ограничено. Тот факт, что репаглинид не стимулирует экзоцитоз инсулина даже при очень высоких концентрациях (5 мкмоль/л), свидетельствует о том, что молекулярные механизмы этих секретогенов на закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов и стимуляцию экзоцитоза инсулина различны.

При изучении сахарпонижающей активности различных пероральных препаратов, производных бензойной кислоты — соединений группы I и II (ethoxy- и methoxy-замещение) W. Grell и соавт. [10] установили, что максимальная сахарпонижаю-

щая активность, наблюдаемая через 2 ч после приема (ED_{50}) для рацемической смеси этоксисоединений составляет 22 мкг/кг, для его R-энантиомера — 1 мг/кг; для S-энантиомера (AG-EE 623 ZW — репаглинид) — 9,9 мкг/кг, для глибенкламида — 255 мкг/кг и для глиметирида — 182 мкг/кг. В исследованиях на крысях (дозы репаглинида от 0,003 до 0,3 мг/кг) и собаках (дозы репаглинида от 0,01 до 0,1 мг/кг), M. Mark и соавт. [18] установили, что ED_{50} через 120 мин после приема через зонд (крысы) или в виде капсул (собаки) составляло 9,9 мкг/кг для крыс, что в 18 раз выше, чем у глиметирида, и в 25 раз выше, чем у глибенкламида. Уровень инсулина в сыворотке крови повышался на непродолжительное время и его максимальная концентрация (повышение почти в 3 раза по сравнению с контролем) наблюдалась через 60 и 90 мин после применения репаглинида, что сочеталось с его сахарпонижающим эффектом. В другой работе тех же исследователей (M. Mark и соавт. [19]) показано, что рацемическая смесь производных бензойной кислоты (соединение AG-EE 388 ZW) дает значительный инсулинотропный и глюкозоснижающий эффект при исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако, при изучении на крысях сахарпонижающего эффекта отдельно S-энантиомера (AG-EE 623 ZW — репаглинид) и R-энантиомера (AG-EE 624 ZW) установлено, что у репаглинида ED_{50} составляет 3,4 мкг/кг при внутривенном введении и 9,9 мкг/кг при пероральном введении, тогда как для соединения AG-EE 624 ZW (R-энантиомер) — $> 0,1$ мг/кг при внутривенном введении или $> 1,0$ мг/кг при пероральном введении. Таким образом, сахарпонижающая активность репаглинида более чем в 100 раз превышает активность его R-энантиомера. Изучая глюкозависимость сахарпонижающего действия репаглинида на животных *in vivo*, M. Mark и M. Epple [17], установили, что для снижения уровня глюкозы на 1 ммоль/л при более выраженным гипергликемическом состоянии требуется меньшая доза препарата. Так, ED_{50} через 120 мин составляла 12,3 (0,5 г глюкозы/кг), 9,9 (1 г глюкозы/кг), 14,5 (2 г глюкозы/кг) и 12,8 мкг/кг (3 г глюкозы/кг) при пероральном введении, соответственно. Количество репаглинида, необходимое для снижения уровня глюкозы на 1 ммоль/л, составляло 10,3, 9,3, 7,0, 8,4 и 7,2 мкг/кг при пероральном введении ее в количестве 0, 0,5, 1, 2 и 3 г/кг соответственно.

Исследования по биодоступности репаглинида были выполнены V. Hatorp и T. Bayer в лаборатории фирмы "Novo Nordisk" (Дания). У 24 практически здоровых лиц (добровольцы) изучали содержание репаглимида в крови после приема 2 мг препарата натощак за 15 мин до или после приема пищи, при этом определяли максимальную концентрацию препарата в крови (C_{max}), содержание репаглинида в сыворотке крови в течение 0—12 ч (AUC — кривая концентрация/время), когда уровень репаглинида в крови уже не определялся и время максимальной концентрации (t_{max}). Как натощак, так и после приема пищи время максимальной концентрации препарата в крови составляло 0,6 ч, показывая, что на скорость его абсорбции в кишечнике прием пищи не оказывает влияния. Максимальная концентрация репаглинида в сыво-

ротке крови и AUC при этом изменялись незначительно (12,4 и 20% соответственно). Незначительное увеличение скорости абсорбции препарата отмечалось при приеме пиши с высоким содержанием жира, однако, не было временных различий в достижении пика концентрации препарата в сыворотке крови. Максимальная концентрация препарата была незначительно ниже (разница не достоверна) при его приеме с пищей по сравнению с приемом репаглинида натощак. Кроме того, у 12 практически здоровых лиц все вышеуказанные параметры были изучены при приеме 2 мг препарата перорально или при внутривенном введении. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови при его пероральном приеме составляла 30,34 нг/мл (CV-коэффициент вариации — 31,6%) и была значительно ниже чем при внутривенном введении — 112,45 нг/мл (CV 24,7%). Средняя геометрическая AUC для таблетированной формы препарата составила 37,26 нг/мл/ч (CV 62,1%), при внутривенном введении — 61,37 нг/мл/ч (CV 33,6%), а абсолютная биодоступность репаглинида ($AUC_{табл}/AUC_{внутривенно}$) — 62,5%. Период полураспада препарата ($t_{1/2}$) составил для таблетированной формы $1,06 \pm 0,48$ ч, а для внутривенного введения — $1,18 \pm 3,2$ ч (разница статистически недостоверна). Объем распределения составил 28,89 л (CV 26,3%) и $24,37 \pm 8,09$ л соответственно, а клиренс препарата в организме — 32,58 л/ч (CV 31,9%). Среди побочных эффектов при введении препарата отмечены гипогликемические реакции различной степени выраженности.

Сахарпонжающее действие репаглинида у больных СД II типа было впервые изучено В. H. R. Wolffengbuttel и соавт. [27]. Больных ($n = 44$), страдающих диабетом II типа и ранее получавших толбутамид, глибенкламид или гликлазид, разделили на 2 группы. В течение 12 нед больные одной группы получали глибенкламид (5—15 мг), а вторая — репаглинид (0,5—2 мг) за 15 мин до еды 2 раза в день (перед завтраком и обедом). Исследования показали, что репаглинид быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и имеет высокую скорость элиминации, период полураспада составляет менее 1 ч. Препарат метаболизируется в печени в неактивные соединения, которые экскретируются желчью. Уровень гликозилированного гемоглобина в период лечения оставался практически без изменений в обеих группах, тогда как содержание фруктозамина имело тенденцию к снижению. Если терапия глибенкламидом приводила к снижению в большей степени гликемии натощак (с 10,4 до 8,6 ммоль/л), то лечение репаглинидом — к снижению постпрандиальной гликемии (с 13,8 до 12,2 ммоль/л). В обеих группах отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина в сыворотке крови, тогда как концентрация триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности осталась без изменений. При лечении глибенкламидом концентрация инсулина в крови осталась без изменений (при достоверном повышении содержания С-пептида), в то время как у больных, получавших репаглинид, отмечено снижение уровня инсулина в крови с 80 до 67 пмоль/л (при достоверном снижении содержания С-пептида). Базальная концентрация инсулина и С-пептида в сыворотке крови у обследованных больных снизилась на 15 и 10% соответственно

через 12 нед лечения репаглинидом. Этот эффект, возможно, связан с периферическим действием репаглинида, которое заключается в улучшении чувствительности периферических тканей-мишеней к инсулину. В группе больных, получающих глибенкламид, базальное содержание инсулина в сыворотке крови осталось без изменений. Сравнительная эффективность влияния репаглинида (3 мг) и глибенкламида (3,5 мг) на углеводный обмен была изучена у 12 больных СД II типа с применением двойного слепого метода [23]. После назначения обоих препаратов уровень инсулина в сыворотке крови достоверно увеличивался по сравнению с плацебо.

В исследовании В. Tronier и соавт. [24] изучено 30-дневное влияние репаглинида и глибурида на состояние углеводного обмена у 43 больных СД и на возможность развития у них гипогликемических реакций при отсутствии приема пищи в середине дня (ланч). В группе больных, получавших репаглинид, при отсутствии обеда препарат не принимали. Минимальные уровни глюкозы в крови у больных, получавших репаглинид при условии 2 или 3-кратного приема пищи, практически не различались. Таким образом, больные, страдающие СД II типа, во время терапии репаглинидом при хорошей компенсации диабета могут пропускать прием пиши без риска развития у них гипогликемии, тогда как при лечении глибуридом риск развития гипогликемии остается высоким.

Необходимость приема репаглинида перед каждым приемом пиши подтверждена специальными исследованиями P. Damsbo и соавт. [2]. Были выделены 2 группы больных СД II типа. Больные 1-й группы получали 0,25 мг репаглинида перед каждым приемом пиши (завтрак, обед и ужин), 2-й — 0,5 мг перед завтраком, плацебо перед обедом и 0,25 мг перед ужином. После 2 нед лечения дозы препарата были удвоены. Контроль гликемии был лучше ($AUC 0-24$ ч составляла 7,0 ммоль/л) в группе больных, получавших препарат 3 раза, по сравнению с больными, которые находились на 2-кратном приеме репаглинида ($AUC = 8,91$ ммоль/л; $p < 0,05$). Аналогичные данные получены и при сравнении у них уровня гликозилированного гемоглобина в крови: у больных, получавших 3 дозы репаглинида, HbA_1c снизился с 7,5 до 6,5% ($p < 0,05$), тогда как при приеме 2 доз препарата — с 7,2 до 6,8% (разница статистически недостоверна). В обеих группах содержание инсулина в сыворотке крови снижалось в одинаковой степени до следующего приема пиши, что позволяет считать маловероятным развитие гипогликемии в течение ночи.

Метаболические эффекты репаглинида были изучены у 24 больных с новым выявленным СД II типа [25]. Препарат назначали в дозе 0,5—4 мг 2 раза в день в течение 10 нед. Установлено, что под влиянием репаглинида у обследованных больных содержание гликозилированного гемоглобина снизилось на 30% (с 6,98 до 4,87%; $p < 0,002$), а фруктозамина — на 20% (с 3,8 до 3,04 ммоль/л; $p < 0,001$) по сравнению с группой получающих плацебо. Кроме того, у больных, получавших репаглинид, концентрация глюкозы в крови натощак и после приема пиши снизилась на 3,9 и 6,2 ммоль/л соответственно ($p < 0,001$) без достоверных изме-

нений уровня инсулина в сыворотке крови натошак. Исследования показали, что репаглинид является адекватным секретогеном инсулина и способствует нормализации углеводного обмена у больных СД II типа без увеличения риска развития гипогликемии и при отсутствии гиперинсулинемии натошак.

Влияние репаглинида и глибенкламида на состояние углеводного обмена изучено R. Landgraf и H. Bilo [15] у 195 больных СД II типа, 94 из которых получали в течение 14 нед репаглинид (в дозах 0,5, 1, 2 или 4 мг), а 101 — глибенкламид (в дозах 1,75, 3, 5, 7 или 10,5 мг). Препарат в указанных дозах назначали утром 1 раз в сутки, за исключением дозы глибенкламида 10,5 мг (утром 7 мг и вечером 3,5 мг). Содержание гликозилированного гемоглобина снизилось с 7,8 до 7,5% в группе больных, получавших репаглинид, и с 8 до 7,6% в группе больных, получавших глибенкламид. Изменения уровня липидов, фруктозамина, инсулина, С-пептида и проинсулина в сыворотке крови были статистически недостоверными. Переносимость указанной терапии у всех больных была хорошая и частота гипогликемий была низкая (20 в группе больных, получавших репаглинид, и 15 в группе пациентов, получавших глибенкламид).

Репаглинид оказывал хорошее сахарпонижающее действие у больных СД II типа, у которых монотерапия метформином не приводила к компенсации заболевания [20]. Для изучения влияния метформина, репаглинида или комбинации двух препаратов 83 больных СД II типа были разделены на 2 группы и каждая группа получала соответствующую терапию в течение 3 мес (метформин в суточной дозе 1—3 г; репаглинид 0,5—4 мг или комбинированное лечение указанными препаратами). Больные, получавшие репаглинид + метформин, имели лучшие статистически достоверные показатели компенсации сахарного диабета ($Hb\ A_{1c}$ 1,41%, против 0,38% у получавших репаглинид и 0,33% — у получавших метформин; гликемия натошак — 2,18, 0,49 и 0,25 соответственно). Не было статистически значимых различий в содержании липидов, инсулина и С-пептида в сыворотке крови натошак у больных, получавших репаглинид и метформин. У больных, получавших метформин или метформин + репаглинид, чаще наблюдались различные побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, чем у больных, получавших монотерапию репаглинидом. Серьезные гипогликемические реакции отсутствовали во всех группах. Таким образом, терапия репаглинидом в сочетании с метформином приводит к лучшей компенсации углеводного обмена при диабете, что, по мнению авторов, обусловлено синергизмом действия указанных препаратов.

Фармакокинетика и фармакодинамика репаглинида при применении его у больных СД II типа была изучена G. Perentesis и соавт. [22]. Больные одной группы получали 1 раз в день в течение 5 дней плацебо и прогрессивно увеличивающиеся дозы репаглинида: 0,25, 1, 2 и 8 мг, больные другой группы — плацебо, 0,5, 1, 4 и 16 мг репаглинида. За период наблюдения не отмечено гипогликемических состояний при применении вышеупомянутых доз препарата. Препарат безопасен и хорошо переносился больными. Уровень глюкозы после приема

репаглинида (AUC в течение 0—5 ч) снижался пропорционально соответствующей дозе, за исключением дозы в 1 мг.

В другом исследовании F. Ampudia-Blasco и др. [1] у практически здоровых лиц изучали профиль действия репаглинида и глибенкламида в условиях постоянной эугликемии, поддерживаемой с помощью эугликемического клэмп-метода. Испытуемые получали репаглинид в дозах 1, 2 и 4 мг, а глибенкламид — 1,75, 3,5 и 5 мг. Метаболические параметры действия глибенкламида (дозы 1,75 и 3,5 мг) и репаглинида (дозы 2 и 4 мг) были одинаковы. Оба препарата оказывали гипогликемическое действие и концентрация препарата в крови коррелировала с дозой принятого препарата. Максимальная концентрация препарата в плазме отмечена после приема 1 и 2 мг репаглинида и составляла 25 и 39% соответственно от той, которая наблюдалась после приема репаглинида в дозе 4 мг. Максимальный глюкозопонижающий эффект препарата увеличивался в 2,5 раза между дозами 1 и 4 мг репаглинида. Эти показатели для глибенкламида в дозах 1,75 и 3,5 мг были аналогичны тем, которые отмечались при 2 и 4 мг репаглинида. Максимальный гипогликемический эффект для обоих препаратов был также одинаков и наблюдался через 3—3,5 ч. Содержание инсулина в сыворотке крови после приема препаратов повышалось, что четко соотносилось с их дозой. Однако, повышение уровня инсулина в сыворотке крови после приема 1,2 и 4 мг репаглинида было ниже, чем после приема 1,75; 3,5 и 5 мг глибенкламида и составляло 88; 81 и 67% по сравнению с теми показателями, которые наблюдались после приема указанных доз глибенкламида.

Фармакокинетика и биодоступность репаглинида в двух лекарственных формах (таблетки и раствор) были изучены S. Oliver и др. [21] у 24 больных, страдающих СД II типа. Максимальная концентрация репаглинида в крови достигала 30,96 нг/мл через 50,15 мин (t_{max} в минутах) при приеме таблеток и 34,46 нг/мл через 32 мин при приеме его в виде раствора. Кривая концентрации — время (AUC; нг/мл · ч) для таблетированных форм составила 36,03, а для раствора — 32,79. Показано, что общая биодоступность двух лекарственных форм репаглинида одинакова, но скорость абсорбции была ниже при применении таблетированной лекарственной формы препарата.

Фармакокинетика репаглинида (2 мг 3 раза в день в течение 4 дней) у больных СД II типа не изменилась при одновременном приеме его с циметидином (400 мг 2 раза в день в течение 4 дней) [22] или одновременном приеме с дигоксином (0,25 мг в день в течение 10 дней) [21, 22].

Таким образом, репаглинид является первым пероральным препаратом быстрого и короткого действия, снижая в первую очередь уровень постабсорбционной (постпрандиальной) гипергликемии. По химической структуре он относится к производным карбамоилметил бензойной кислоты, инактивируется в печени и экскретируется из организма более чем на 90% с желчью.

Сахарпонижающее действие препарата сравнимо с известными препаратами сульфонилмочевины (глибенкламид, глиметирид и др.), но механизм действия несколько отличается от последних. Стимуляция секреции инсулина осуществляется

исключительно ингибирированием АТФ-чувствительных калиевых каналов и стимулирующее влияние на секрецию инсулина он оказывает только в присутствии глюкозы, тогда как для проявления стимулирующего влияния глибенкламида на секрецию инсулина наличие последней не обязательно. Именно этим объясняется меньший риск развития гипогликемий у больных СД II типа на фоне лечения репаглинидом.

Вышеизложенное позволяет считать, что репаглинид займет достойное место среди различных групп пероральных сахарпонижающих препаратов, применяемых для терапии СД II типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ampudia-Blasco F. S., Heinemann L., Bender R. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — P. 703—707.
2. Damsbo P., Andersen P. H., Lund S. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — Suppl. I. — 34A.
3. Diederen W., Kolb W. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — Suppl. I. — Abstr. 1274.
4. Frokjær-Jensen J., Kofod H., Godtfredsen S. E. // Ibid. — 1992. — Vol. 35. — Suppl. I. — P. A116.
5. Fuhlendorff J., Carr R., Kofod H., Rorsman // Pharmacol. Res. — 1995. — Vol. 31. — Suppl. 32.
6. Fuhlendorff J., Shymko R., Carr R. D., Kofod H. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — Suppl. I. — Abstr. 848.
7. Fuhlendorff J., Carr R. D., Kofod H. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — Suppl. I. — Abstr. 754.
8. Fuhlendorff J., Rorsman P., Kofod H. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47. — P. 345—351.
9. Grell M., Hurnaus R., Griss G. et al. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — Suppl. I. — Abstr. 1278.
10. Grell W., Mark M., Luger P. et al. // Ibid. — Abstr. 1264.
11. Gromada J., Dissing S., Kofod H., Frokjær-Jensen J. // Ibid. — 1995. — Vol. 38. — P. 1025—1032.
12. Inagaki N., Gonoi T., Clement J. P. et al. // Science. — 1995. — Vol. 270. — P. 1166—1170.
13. Kofod H., Fuhlendorff J. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — Suppl. I. — Abstr. 753.
14. Kofod H., Fuhlendorff J. // Eur. J. Endocr. — 1995. — Vol. 132. — Suppl. I. — Abstr. 31.
15. Landgraf R., Bilo H. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — Suppl. I. — Abstr. 1262.
16. Malaisse W. J., Brasseur R., Bakkali Nadi A., Lins L. // Ibid. — 1995. — Vol. 38. — Suppl. I. — Abstr. 751.
17. Mark M., Epple M. // Ibid. — 1997. — Vol. 40. — Suppl. I. — Abstr. 1276.
18. Mark M., Epple M., Grell W. // Ibid. — Abstr. 1273.
19. Mark M., Epple M., Grell W. // Ibid. — Abstr. 1272.
20. Moses R., Slobodniuk R., Boyages S. et al. // Ibid. — Abstr. 1266.
21. Oliver S., Ahmad S., Windfeld K., Hatorp V. // Ibid. — Abstr. 1260.
22. Perentesis G. P., Damsbo P., Muller P. G. et al. // J. clin. Pharmacol. — 1994. — Vol. 34, N 10. — Abstr. 56.
23. Profizio V., Babic D., Renar I. et al. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36. — Suppl. I. — Abstr. 701.
24. Tronier B., Marbury T. C., Damsbo P., Windfeld K. // Ibid. — 1995. — Vol. 38. — Suppl. I. — Abstr. 752.
25. Van Gaal L. F., Van Acker K. L., Damsbo P. et al. // Ibid. — P. A43.
26. Vinambres C. V., Villanueva-Penacarrillo M. L., Valverde I., Malaisse W. J. // Pharmacol. Res. — 1996. — Vol. 34. — P. 83—85.
27. Wolffendun B. H. R., Nijst L., Sels J. P. J. et al. // Eur. J. clin. Pharmacol. — 1993. — Vol. 45. — P. 113—116.

Поступила 11.11.98

◆ РЕЦЕНЗИЯ

© Г. А. МЕЛЬНИЧЕНКО, О. Ю. СЕРЕБРЯНСКИЙ, 1999
УДК 616.43(049.32)

Майкл Т. Мак Дермотт. **Секреты эндокринологии.** Пер. с англ. под ред.
Ю. А. Князева. — М.: ЗАО Издательство "БИНОМ", 1998.

Вниманию русского читателя предлагается перевод известной книги Майкла Т. Мак Дермотта "Секреты эндокринологии", вышедшей под редакцией проф. Ю. А. Князева в издательстве "Бином". В 1998 г. авторы книги при изложении материала использовали "сократовский" метод вопросов и ответов, который в Европе стал одним из жанров дидактической литературы после перевода на латинский язык "диалогов" Платона. Подобная форма изложения является одной из наиболее популярной в западной литературе при подготовке обучающих пособий для широкого круга читателей. В области эндокринологии издания на русском языке, использующие "сократовский метод" подачи материала, еще можно пересчитать по пальцам. В связи с этим рецензию на столь оригинальную книгу мы также решили построить в стиле "вопросов и ответов".

Что скрывается под столь загадочным названием книги "Секреты эндокринологии"?

Под загадочным названием скрывается отнюдь не собрание советов по тактике ведения архисложных больных с сочетанной или неуточненной эндокринной патологией, которые передаются в уст-

ной традиции от отца к сыну, а добродушно и лаконично написанный учебник по клинической эндокринологии.

Кому адресовано оригинальное издание данной книги, есть ли различия с кругом читателей русского перевода?

Книга М. Т. Мак Дермотта "Endocrine secrets", как и вся серия "Secrets of ...", в англоязычных странах предназначена в первую очередь для студентов медицинских колледжей при изучении курса эндокринологии и метаболизма, который изучается после прохождения "премедицинских" дисциплин на 3—4-м году обучения. Кроме того, среди читателей данной книги вчерашние выпускники, проходящие первичную постдипломную подготовку — резиденты в США и house officers в странах Британского Содружества, которые используют данное пособие для ускоренной подготовки к сдаче квалификационных экзаменов — USMLE step III и MRCP соответственно. Эти экзамены сопоставимы с государственными выпускными экзаменами после прохождения субординатуры в России и странах СНГ.