

Переводы рефератов

Лечение ожирения сибутрамином в клинической практике. Благоприятное влияние на метаболические показатели и артериальное давление.

Treating obesity with sibutramine under practical conditions. Positive effects on the metabolic parameters and blood pressure. J. Scholze Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2002, 127 (12), 606-610. Англ.

Частота встречаемости ожирения (индекс массы тела >30 кг/м²) в мире достигла характера эпидемии. Ожирение является фактором риска развития различных заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2 типа (СД-2), гиперлипидемии, ишемической болезни сердца (ИБС), рака, бесплодия и др. Немедикаментозные методы лечения, как правило, не дают стойкого эффекта. В то же время в многочисленных контролируемых исследованиях длительностью до 2 лет продемонстрирована эффективность фармакотерапии у больных ожирением. Целью постмаркетингового исследования было изучение безопасности, переносимости и эффективности сибутрамина в лечении ожирения в клинической практике.

В 12-недельное исследование (Германия) были включены 6360 больных с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 27 кг/м²) при условии наличия у них сердечно-сосудистых факторов риска или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Около 60% пациентов имели АГ, дислипидемию или СД-2. Перед включением в исследование все больные получали информационные материалы о немедикаментозных методах борьбы с ожирением (диета и физические нагрузки). 59% больных в прошлом предпринимали безуспешные попытки (до 5 раз) похудеть с помощью диеты, а у 29% подобных попыток было еще больше. Критерии включения и исключения были выбраны с учетом инструкции по применению сибутрамина.

Сибутрамин назначали в дозе 10 мг один раз в сутки. Через 4 недели 15,0% пациентов доза препарата была увеличена до 15 мг/сут (в связи со снижением массы тела менее чем на 2 кг), а 4,1% — терапия прекращена.

Научное значение постмаркетинговых исследований подвергается сомнению в силу особенностей дизайна (отсутствие группы сравнения, рандомизации, слепого контроля и т.д.), не позволяющих объективно подтвердить эффективность лечения. Однако, с другой стороны, только в таких исследованиях можно учесть реальные проблемы, возникающие в клинической практике. Кроме того, в подобные исследования включают большое число больных, что позволяет выявить достаточно редкие и нетипичные побочные эффекты.

В исследование включали больных, имевших безуспешные попытки по снижению массы тела (86% предпринимали несколько попыток). Снижение массы тела в среднем составило 10 кг за 3 месяца. При этом 84% больных похудели более чем на 5%, 45% пациентов — более чем на 10% и 14% больных — на 15% и более. Достигнутый эффект был сопоставимым с таковым в длительных клинических исследованиях или даже несколько превосходил его. Снижение массы тела привело к клинически значимому уменьшению ИМТ (с $34,7 \pm 5,4$ до $31,0 \pm 5,6$), окружности талии и бедер (в среднем на 7 см), что оказало благоприятное влияние на все факторы риска, имеющиеся у больных ожирением. Улучшились показатели липидного профиля:

снижение концентраций триглицеридов и холестерина ЛПНП было статистически значимым (с 196 ± 135 мг/дл до 170 ± 120 мг/дл и с 148 ± 42 мг/дл до 136 ± 44 мг/дл, соответственно). Важное значение имело небольшое увеличение уровня холестерина ЛПВП (с 52 ± 36 мг/дл до 55 ± 35 мг/дл), достигнутое всего за 12 недель лечения, хотя обычно оно наблюдается только после более длительного лечения, как было показано в исследовании STORM. При этом снижение массы тела в начале лечения может даже оказать неблагоприятное влияние на этот показатель. Увеличение уровня холестерина ЛПВП на 20,7% в исследовании STORM в 2-3 раза превышало ожидаемую его динамику на фоне только снижения массы тела и в 6 раз превышало увеличение уровня холестерина ЛПВП при лечении гемфиброзом из группы фибратов при идентичном снижении содержания триглицеридов.

Показатели углеводного обмена также улучшились, о чем свидетельствовало снижение уровней гликемии натощак (с 100 ± 36 мг/дл до 95 ± 30 мг/дл) и HbA1c (с $6,1 \pm 1,6\%$ до $5,8 \pm 1,1\%$). Эти изменения отражают улучшение чувствительности к инсулину при снижении массы тела на фоне терапии сибутрамином.

В отличие от контролируемых, постмаркетинговые исследования позволяют оценить возможные побочные эффекты препаратов, возникающие у больных в широкой клинической практике. В данном исследовании не во всех случаях была учтена сопутствующая АГ и в результате более трети больных страдали АГ, хотя АД $>145/90$ мм рт. ст. являлось критерием исключения.

В отличие от предыдущих контролируемых исследований, в которых отмечалось небольшое и недостоверное повышение АД или незначительное его снижение у больных, ответивших на сибутрамин, в данном исследовании зарегистрировали значительное уменьшение как систолического, так и диастолического АД. Статистический анализ показал, что наибольшее снижение АД наблюдалось у больных с более высокими исходными его значениями, в то время как у пациентов с нормальным АД оно имело тенденцию к повышению (в среднем на 2-4 и 1-3 мм рт.ст. для систолического и диастолического АД соответственно). Снижение АД (на $9,9/5,0$ мм рт.ст. при I стадии АГ и на $24/10,6$ мм рт. ст. при исходных значениях более $160/100$ мм рт. ст.) по крайней мере, соответствовало эффекту монотерапии антигипертензивными средствами. Этот результат не зависел от лечения гипотензивными препаратами. В первом плацебоконтролируемом исследовании сибутрамина у 54 больных АГ I степени зарегистрировано сходное снижение АД (на $4,1/3,7$ мм рт. ст.).

Данное исследование было несравнительным, а оценка эффекта препарата на снижение АД не служило первичной его целью, поэтому полученные данные позволяют только сделать вывод о том, что снижение массы тела под

действием сибутрамина обычно приводит к уменьшению АД и это снижение более выражено при более высоких исходных его значениях и более значительном снижении массы тела. Хотя из-за повышения АД из исследования выбыли только 10 из 6360 больных (0,16%), этот факт демонстрирует целесообразность регулярного контроля АД при лечении сибутрамином.

Таким образом, в 12-недельном постмаркетинговом ис-

следовании терапия сибутрамином привела к значительному снижению массы тела. Было отмечено значительное уменьшение сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска. Уменьшение АД было выявлено только у больных АГ, причем этот эффект был более выраженным при более высоких исходных значениях АД. По мнению авторов полученные результаты должны быть подтверждены в контролируемых клинических исследованиях.

Поведенческая терапия и сибутрамин в лечении ожирения у подростков. Рандомизированное контролируемое исследование.

Behavior therapy and Sibutramine for the treatment of adolescent obesity. RI Berkowitz, TA Wadden, AM Tershakovec, JL Cronquist. Department of Psychiatry, Weight and Eating Disorders Program, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Departments of Psychiatry and Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania, Philadelphia. JAMA, 2003, 9, 289 (14), 1805 – 1812. Англ.

Частота встречаемости ожирения у подростков неуклонно растет. Одновременно увеличивается распространенность сахарного диабета 2 типа (СД-2) и других ассоциированных с ожирением состояний. Показано, что одним из наиболее эффективных методов лечения является поведенческая терапия (ПТ). Сибутрамин и орлистат способствуют снижению массы тела у взрослых и теоретически могут быть использованы у подростков. Однако, ни один препарат пока не зарегистрирован FDA для лечения ожирения у детей в возрасте до 16 лет.

Целью настоящего исследования было изучить эффективность сибутрамина в сочетании с программой поведенческой терапии у подростков, больных ожирением.

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование продолжалось 6 месяцев (фаза 1), после чего все пациенты получали сибутрамин открытым методом еще в течение 6 месяцев (фаза 2). В исследование включали юношей и девушек в возрасте от 13 до 17 лет с индексом массы тела (ИМТ) от 32 до 44 кг/м². Критериями исключения служили сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, серьезные психические расстройства, беременность, курение, снижение массы тела на 5 кг и более в течение предыдущих 6 месяцев, использование препаратов для лечения ожирения, или способствующих увеличению массы тела, или не сочетающейся с сибутрамином.

В обеих группах проводилась поведенческая терапия. Пациентам в обеих группах рекомендовали соблюдать диету на 1200 – 1500 ккал/сут, содержащую примерно 30% жиров, 15% белков и 55% углеводов. Кроме того, они должны были увеличить аэробную физическую активность (ходьба и сопоставимые нагрузки) до 120 минут в неделю.

Во время 1 фазы исследования первую неделю все пациенты получали плацебо (простой слепой метод). Со 2-й недели назначались плацебо или сибутрамин в дозе 5 мг/сут. Через 3 недели дозу препарата увеличивали до 10 мг/сут и через 7 недель – до 15 мг/сут.

При повышении систолического или диастолического АД на 10 мм рт.ст. и более (или увеличении ЧСС на 15% и более), по крайней мере при 2 визитах, дозу препарата снижали ступенчато по 5 мг до нормализации показателей. При сохранении повышенного АД или увеличении его на 20 мм

рт.ст. и более при любом визите препарат отменяли. Во время 2 фазы все пациенты получали сибутрамин по той же схеме, что и в первую фазу исследования.

Обследование пациентов включало: измерение антропометрических параметров (масса тела, рост и окружность талии), АД и ЧСС, уровней липидов, глюкозы и инсулина натощак и регистрацию ЭКГ. Проводилась оценка комплаентности пациентов (по подсчету оставшихся капсул) и чувства голода (с помощью опросника Eating Inventory). При каждом визите оценивали нежелательные явления.

В исследовании были рандомизированы 82 пациента: 43 из них находились на терапии ПТ и сибутрамином, 39 – на ПТ и плацебо. По исходным показателям две группы существенно не отличались друг от друга. Через 6 месяцев у больных, получавших ПТ и сибутрамин, масса тела снизилась в среднем на 7,8 кг, а ИМТ на 8,5%. У подростков, которым проводилась ПТ и терапия плацебо, масса тела снизилась в среднем на 3,2 кг, ИМТ – на 4,0 (p=0,001). Снижение исходного ИМТ на 10 и 15% у пациентов группы сибутрамина отмечалось в два раза чаще, чем в группе плацебо (p=0,02). Статистически значимые различия между группами были выявлены также по динамике окружности талии и ИМТ.

Во время 2 фазы у пациентов, перешедших с плацебо на сибутрамин, наблюдалось дополнительное снижение массы тела в среднем на 1,3 кг и ИМТ – на 2,4%. В то же время у больных, продолжавших прием сибутрамина, масса тела увеличилась на 0,8 кг, а ИМТ снизился на 0,2% по сравнению с исходным (снижение ИМТ несмотря на прибавку массы тела было связано с увеличением роста подростков). Разница между динамикой ИМТ в двух группах приближалась к статистически значимой (p=0,057).

В течение 12 месяцев у пациентов, получавших сибутрамин на протяжении всего исследования, масса тела снизилась в целом на 7,0±9,3кг, а ИМТ – на 8,6±9,9%. В контрольной группе через 12 месяцев масса тела снизилась на 4,5±8,8 кг, а ИМТ – на 6,4±8,3%. Разница между группами через 12 месяцев была недостоверной. Снижение массы тела не зависело от исходных характеристик пациентов.

Таким образом, при лечении сибутрамином масса тела снижалась в течение 6 месяцев, а затем достигала плато. Предполагается, что дальнейшему снижению массы тела (после ее умень-