

Современные подходы к патогенетической терапии ожирения

Н.И. Волкова

д.м.н., руководитель Городского
эндокринологического центра, г. Ростов-на-Дону

По данным ВОЗ около 2 млрд жителей планеты страдают ожирением. Едва ли найдется другое заболевание, имеющее столь масштабную распространенность. На сегодняшний день в полной мере можно говорить о распространяющейся эпидемии ожирения с тяжелейшими последствиями для здоровья и качества жизни населения планеты. А ведь если распространение заболевания носит характер эпидемии, то очевидно, что применяющиеся подходы к его лечению и профилактике не являются эффективными. Характерными чертами современной эпохи являются гиподинамия, хроническое перекармливание в условиях изобилия продуктов питания, склонность к ночному образу жизни в крупных городах, поздний прием пищи и т. п. Проблема избыточного веса и ожирения приобрела медико-социальную направленность. Наличие ожирения является фактором развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС, инфаркта миокарда, мужского и женского бесплодия, рака толстой и прямой кишки, рака шейки матки, яичников, молочных желез, патологии опорно-двигательного аппарата. В развитых странах расходы на ожирение составляют 8–10% от годовых затрат на здравоохранение в целом. Ожирение приводит к снижению эффективности лечения практически всех заболеваний, и особенно сахарного диабета 2 типа.

Накопленные на настоящий момент знания об ожирении ставят перед специалистами вопрос о пересмотре терапевтических подходов к лечению данной патологии. К наиболее существенным сведениям по поводу ожирения, которые и определяют лечебную тактику, могут быть отнесены следующие:

1. Ожирение – это *хроническое заболевание*, следовательно, оно протекает по тем же законам, что и любое другое хроническое заболевание.

- Необходима комплексная, *практически пожизненная* терапия.

- Возможны длительные периоды ремиссии и рецидивов.

- При неадекватном лечении развиваются серьезные осложнения.

2. В основе повышения массы тела всегда лежит *положительный энергетический баланс* в сочетании с комплексом метаболических, эндокринных, нейро-медиаторных и психологических нарушений.

3. Ожирение является причиной развития многих (если не всех) неинфекционных заболеваний современности (сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз и т.д.), при этом снижение массы тела на 10–15% достаточно легко достижимо и является *первичной профилактикой* указанных заболеваний.

4. *Удержание сниженного веса* является наиболее сложной задачей и определяется скоростью снижения массы тела, мотивацией пациентов, формированием новых стереотипов поведения и др.

5. Немедикаментозная терапия является обязательной базой для эффективного долгосрочного лечения ожирения, однако *без медикаментозной поддержки практически все больные возвращаются не только к исходному весу, но и добавляют несколько лишних килограммов*.

6. Стандартные рекомендации «меньше есть и больше двигаться» абсолютно правильные, но также чаще всего *абсолютно невыполнимые*.

Если подходить к терапии ожирения исходя из вышеизложенного, становится понятным, почему практически любому больному с ожирением необходима медикаментозная поддержка. Возникает вопрос, какой препарат для лечения ожирения является наиболее оптимальным на сегодняшний день? Очевидно, что речь идет не только о его эффективности и безопасности, но и о *точке приложения* нашего терапевтического вмешательства. Общеизвестно, что существует три вида терапии: этиологическое, патогенетическое и симптоматическое. Безусловно, любой врач желает проводить этиологическое лечение, к сожалению, на настоящий момент такой вид терапии ожирения еще не разработан. Поэтому патогенетическая терапия может рассматриваться как наиболее приемлемая, в то время как симптоматическая терапия должна проводиться только при невозможности использования первых двух видов лечения.

Поскольку ожирение – это прежде всего положительный энергетический баланс, необходимо выяс-



Рис. 1. Возможности фармакологического влияния на переедание

нить, почему больные употребляют пищи больше, чем это необходимо. Процесс употребления еды можно представить в виде следующих основных этапов.

- Возникает **сигнал голода**, который приводит к употреблению определенного количества пищи.
- Питательные вещества всасываются в желудочно-кишечном тракте и поступают в кровотока.
- После чего возникает **чувство насыщения** и человек прекращает есть.

Чтобы уменьшить поступление пищи, конечно, можно воздействовать на первое звено — «сигнал голода» (как это делают аноректики, входящие в состав пресловутых «тайских таблеток»), но насколько это физиологично? Ведь человеку необходимо своевременное пополнение энергетических запасов, незаменимых аминокислот и т. д., поэтому чувство голода — это физиологическая реакция, подавлять которую не совсем правильно. Можно воздействовать и на второе звено — уменьшать всасывание питательных веществ (это делают ингибиторы желудочно-кишечной липазы, оперативные вмешательства с формированием анастомозов тонкого кишечника, формированием «маленького» желудка), но, опять же, насколько это физиологично? Ведь человеку для жизнедеятельности необходимо, чтобы регулярно в организм поступали различные питательные вещества в достаточном количестве, часть из которых являются незаменимыми и не могут быть синтезированы в организме. Безусловно, на какой-то срок использовать данный вид воздействия можно, но это не может быть долгосрочной программой. И наконец, мы имеем возможность, воздействовать на третье звено — «сигнал насыщения». Это воздействие

будет патогенетически обоснованным, если «сигнал насыщения» у пациента нарушен, т. е. чувство сытости приходит с запозданием. Именно нарушениям пищевого поведения, т. е. неправильным пищевым привычкам, прежде всего перееданию, отводится решающая роль в патогенезе ожирения. Возможности фармакологического влияния на переедание представлены на рис. 1.

Патологический тип пищевого поведения формируется, согласно мнению Т.Г. Вознесенской [1], вследствие дисфункции церебральных систем, а решающая роль в формировании этой дисфункции отводится **серотонинергической недостаточности**. Безусловный интерес представляют данные о частоте встречаемости патологических типов пищевого поведения среди лиц с ожирением. Так, по данным различных авторов [2, 3, 4, 5]) эта цифра колеблется **от 75 до 90%**! Нами были получены схожие показатели. Так,

при обследовании 215 больных ожирением у 186 (86,5%) из них имелся патологический тип пищевого поведения. Наиболее часто выявлялся экстернальный тип (86 человек), далее эмоциогенный (40 больных) и их комбинация (32 пациента), реже всего встречался ограничительный тип пищевого поведения (28 больных).

Таким образом, патогенетическим обоснованным препаратом для снижения массы тела может считаться препарат, влияющий на «сигнал сытости», исправляющий нарушенное пищевое поведение, что, в свою очередь, позволит на фоне обучения «вернуть» пациента к правильным пищевым действиям. Таким препаратом является Меридиа (сIBUTРАМИН, фирмы «Abbott»). СIBUTРАМИН ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, сохраняя, таким образом, более длительное взаимодействие этих нейротрансмиттеров с постсинаптическими рецепторами [6].

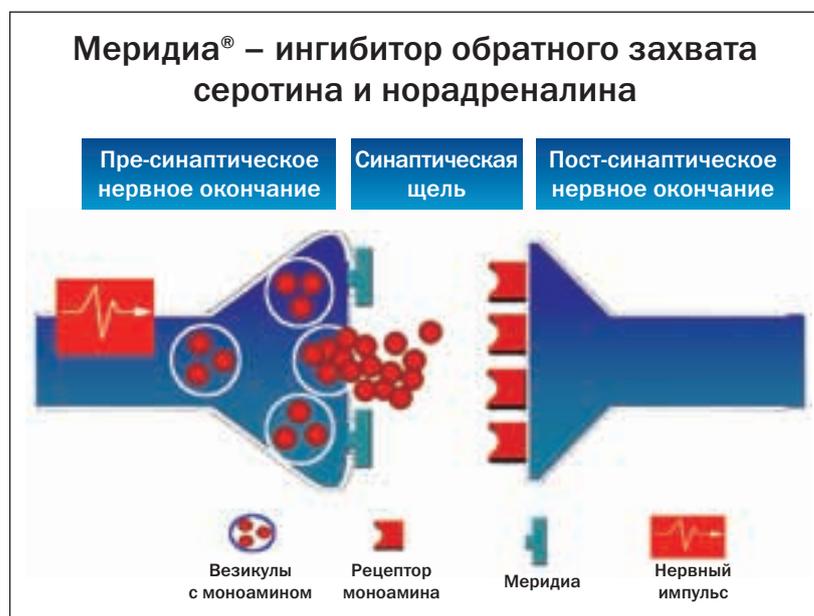


Рис. 2. Действие Меридиа в синаптической щели

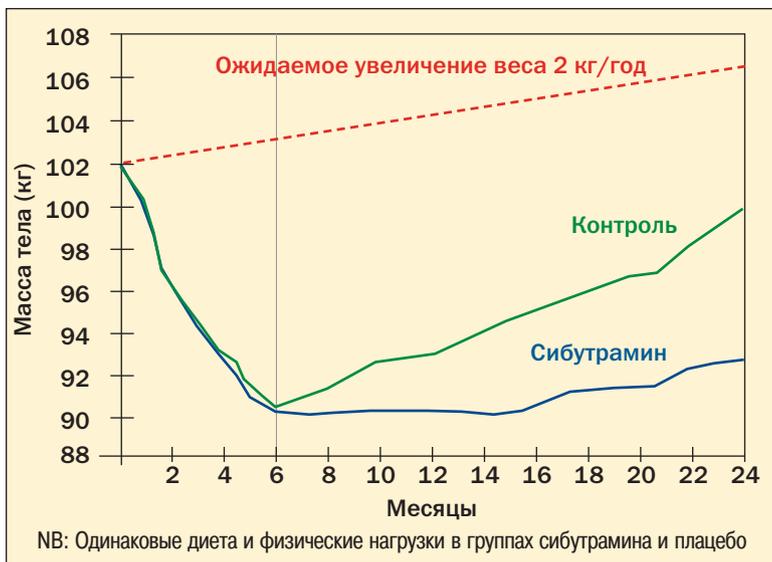


Рис. 3. Исследование STORM – среднее изменение веса в фазы его снижения и поддержания на протяжении 2 лет (600 пациентов)

Повышение концентрации эндогенного серотонина и норадреналина в синаптической щели ускоряет прохождение сигнала к центрам регуляции пищевого поведения в ЦНС. Следует подчеркнуть, что, в отличие от всех предыдущих препаратов центрального действия для снижения веса, Меридиа обладает практически физиологическим профилем, так как не стимулирует и не истощает в пресинаптических окончаниях выработку нейромедиаторов.

Накопление серотонина в межнейрональной щели усиливает и пролонгирует чувство насыщения, тем самым способствуя снижению потребления пищи. Это один из основных механизмов действия Меридиа, способствующий нормализации пищевого поведения пациента. Наряду с этим, Меридиа увеличивает расход энергии, за счет активации β -3 и β -2 адренорецепторов жировой ткани и тем самым инициирует липолиз за счет стимуляции термогенеза.

Таким образом, Меридиа регулирует обе стороны энергетического баланса: уменьшает потребление и увеличивает расход энергии.

Препарат Меридиа удобен в клиническом применении, так как имеет 2 дозировки (10 и 15 мг сибутрамина) и принимается всего 1 раз в сутки.

Обычно Меридиа назначается по 10 мг 1 раз в день. Через 4 недели оценивают эффект препарата и если снижение веса составило менее 2 кг, то суточную дозу увеличивают до 15 мг. Если в результате 3-месячного курса лечения не удастся снизить массу тела на 5% от исходной, прием препарата нужно прекратить.

Оценивая клиническую эффективность препарата Меридиа, можно привести данные A.Astrup и E.Chong [7], которые провели метаанализ 6 плацебо-контролируемых исследований у 1652 больных ожирением. Оказалось, что снижения массы тела на 5 и 10% (как медицинская цель терапии) при лечении сибутрамином удавалось добиться в 2–3 раза чаще, чем в группе плацебо.

Крупное исследование STORM, в котором изучалась эффективность двухлетней поддерживающей терапии у 605 больных ожирением, показало, что при 6-месячной

терапии Меридиа удается снизить массу тела на 5% практически у всех пациентов, а у половины добиться снижения веса на 10% [8].

Далее пациенты были рандомизированы к продолжению приема этого препарата или плацебо в течение 18 месяцев. На протяжении второго этапа исследования у части пациентов было отмечено *нарастание* массы тела в обеих группах, *однако* Меридиа обеспечивала значительно лучший контроль за весом, нежели плацебо (43% из группы медикаментозного лечения против 16% из группы плацебо), причем это относилось как к пациентам, исходно получавшим данный препарат, так и к больным, получавшим только немедикаментозное лечение. Поэтому, наверное, самый главный вывод, который был сделан из исследования STORM, – это необходимость проведения поддерживающей терапии сибутрамином. Длительность лечения свидетельствует также

о высокой приверженности (*комплаентности*) пациентов к лечению. *Более того*, в обсуждаемом исследовании получены другие позитивные эффекты лечения препаратом Меридиа – значительное снижение концентрации триглицеридов и холестерина липопротеидов очень низкой плотности, повышение индекса инсулиновой чувствительности и снижение С-пептида, увеличение холестерина липопротеидов высокой плотности, снижение концентрации мочевой кислоты. Эти эффекты зависели от степени снижения массы тела.

В России эффективность Меридиа изучалась в 8 центрах у 160 пациентов с ожирением. Препарат назначался в дозе 10–15 мг/сутки на протяжении 12 недель [9]. Более чем у 78% лиц, включенных в исследование, масса тела снизилась на 5% и более в течение первых 3 месяцев терапии, причем снижение веса происходило преимущественно за счет уменьшения количества висцерального жира (окружность талии в среднем уменьшилась на $6,42 \pm 0,17$ см). Как и следовало ожидать, *уменьшение массы абдоминальной жировой ткани* сопровождалось улучшением показателей липидного обмена.

Любой врач, *занимающийся* проблемой коррекции веса знает, что первый этап уменьшения массы тела на 5–10% от исходного достижим практически для каждого больного. Значительно большую трудность представляет удержание достигнутого эффекта. Считается, что необходимо пациента обучить правильно питаться и сформировать у него мотивацию на снижение веса, и этого будет достаточно для закрепления результата лечения. Это, безусловно, справедливо, однако разве есть хоть один человек, который желал бы быть полным? Конечно, нет! Иными словами, все больные в той или иной степени мотивированы на достижение оптимального веса. Тогда почему после первоначального успеха по снижению массы тела, обучения основам рационального питания, большинство пациентов возвращаются как минимум к исходному весу?

Как нам представляется, это связано с тем, что у *пациентов* не откорректировано пищевое поведение и они не могут, даже при наличии знаний и мотивации,

6-недельный, одинарный слепой начальный период

Таблица



Исходные показатели

- Масса тела: 95 кг
- САД/ДАД: 140/70 мм рт. ст.
- ЧСС: 71 уд./мин

Изменения в конце 6-недельного периода лечения

- Масса тела: $-2,2$ кг ($p < 0,001$)
- Объем талии: -2 см ($p < 0,001$)
- САД/ДАД: $-3/-1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$)
- ЧСС: $+1,5$ уд./мин ($p < 0,001$)

Показатели представлены в виде средних значений

удерживать сниженный вес. Исходя из этого, нами было проведено исследование по изучению влияния немедикаментозной терапии [10, 11] (обучение в школе ожирения с разработкой индивидуальной программы снижения массы тела, включающей рациональное питание и аэробные физические нагрузки) и комбинированной терапии (немедикаментозная терапия + Меридиа 10–15 мг/сут) в течение 6 месяцев на антропометрические показатели и пищевое поведение у 106 больных с ожирением. Пациенты были рандомизированы на две группы. В первую группу включены 42 больных; индекс массы тела (ИМТ) в среднем по группе составил $34,5 \pm 9,1$ кг/м², окружность талии (ОТ) $102 \pm 12,9$ см, получающие Меридиа в дозе 10–15 мг ($13,2 \pm 4,8$ мг) на фоне немедикаментозной терапии. Вторая группа состояла из 64 пациентов с ИМТ $32,5 \pm 10,1$ кг/м² и ОТ $100,1 \pm 10,1$ см, они получали только немедикаментозную терапию. Динамика антропометрических показателей у пациентов первой группы была отчетливо положительной. Так, ИМТ через 3 месяца терапии уменьшился до $30,2 \pm 5,6$ кг/м², а через 6 месяцев – до $29,0 \pm 4,2$ кг/м². ОТ через 3 месяца снизилась до $91,0 \pm 12,0$ см, а через 6 месяцев – до $88,4 \pm 9,61$ см. Изменение массы тела происходило за счет абдоминальной клетчатки, так уменьшение ОТ было статистически значимым и составило $94,5 \pm 11,0$ см к третьему месяцу наблюдения, а к шестому – $92,0 \pm 10,6$ см. Все изменения носили статистически значимый характер ($p < 0,05$).

Во второй группе больных ИМТ также уменьшался с $32,5 \pm 10,1$ кг/м² исходно до $30,6 \pm 10,0$ кг/м² через 3 мес и $30,4 \pm 9,8$ кг/м² через 6 месяцев, но не достиг статистически значимых результатов. Таким образом, добавление сибутрамина к немедикаментозной терапии в течение 6 месяцев приводило к статистически значимому снижению как ИМТ, так и ОТ. Интересным, на наш взгляд, является и то, что из первой группы наблюдения не выбыл ни один пациент, в то время как во второй группе на контрольное исследование через 3 мес пришло 54 человека, а через 6 месяцев только 42 больных (из 64). Это, вероятно, можно объяснить более высокой комплаентностью пациентов первой группы как за счет использования медикаментозной поддержки, так и за счет коррекции у них пищевого

поведения. Исходно из 106 больных ожирением, только 24 человека не имели патологического типа пищевого поведения. Преимущественно встречался экстернальный тип нарушения пищевого поведения (41%), его комбинация с эмоциогенным типом (29%), далее эмоциогенный и ограничительные типы. Исходно в первой группе только 8 (19%) человек не имели нарушений пищевого поведения, а к 6 месяцу лечения таких пациентов стало уже 31 человек (73,8%). Как показало наше исследование, наиболее легко поддается коррекции экстернальный тип пищевого поведения. Во второй группе больных исходно 15 человек (23,4%) из 64 имели нормальное пищевое поведение, к 6 месяцу терапии

количество их уменьшилось до 4 (9,5%) из 42 больных. Более того, произошло перераспределение типов нарушения пищевого поведения, при некотором уменьшении больных с экстернальным типом (с 37,5 до 28,6%), увеличилось количество больных с эмоциогенным (с 29,7 до 38,1%) и ограничительным (с 9,4 до 23,8%) типами пищевого поведения. И если последнее еще можно рассматривать как некую положительную динамику перехода с экстернального типа на ограничительный, то увеличение лиц, у которых прием пищи обусловлен желанием получения положительных эмоций, безусловно, не может рассматриваться как положительный эффект от лечения даже при снижении ИМТ и ОТ, поскольку это является потенциальной угрозой рецидива набора массы тела. Данное предположение нашло подтверждение при оценке результатов лечения через 12 месяцев от начала исследования.

Для контрольного осмотра явились 85,7% приглашенных из первой группы и только 32,8% из второй группы. Среди пациентов первой группы 16,7% не смогли удержать достигнутого результата, но ни один из них не вернулся к исходному весу, а 30,6% продолжили снижение веса, у остальных масса тела была без динамики. Только 8 больным из второй группы, *пришедшим* на контрольный осмотр, удалось удержать сниженную массу тела, остальные пациенты набрали вес. Таким образом, как показало наше исследование, применение Меридиа в комплексе с немедикаментозной терапией, позволяет не только достоверно уменьшить ИМТ и ОТ, но и нормализовать патологическое пищевое поведение, что приводит к повышению комплаентности и удержанию полученных результатов, даже после отмены препарата.

При проведении любой долгосрочной терапии для каждого специалиста крайне важен аспект безопасности. Уверенность в безопасности основывается прежде всего на анализе клинического опыта и исследований, проведенных по принципам доказательной медицины.

Препарат Меридиа применяется уже более 10 лет более чем в 90 странах мира. Накоплен колоссальный клинический опыт успешного применения Меридиа более чем у 20 млн пациентов. Исследований, которые бы

убедительно демонстрировали целесообразность применения сибутрамина на настоящий момент, проведено также достаточно много [8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19], однако, по-прежнему, врачи не всегда при наличии показаний назначают медикаментозное лечение. Вероятно, это связано с опасениями по поводу развития побочных эффектов предлагаемых медикаментозных средств. Относительно сибутрамина наибольшие сомнения касались потенциальной возможности развития негативных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) из-за увеличения ЧСС и АД на фоне ингибирования обратного захвата норадреналина.

В настоящее время опубликованы данные первоначального этапа международного многоцентрового исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) [14]. Данное исследование проводится в 300 центрах 16 стран мира. Это первое рандомизированное исследование (всего рандомизировано 9000 человек), направленное на оценку возможных преимуществ коррекции массы тела в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. К сердечно-сосудистым событиям в данном исследовании относятся: инфаркт миокарда, инсульт, остановка сердца с последующим восстановлением сердечной деятельности и сердечно-сосудистая смерть [20]. Все пациенты, которые были включены в данное исследование, относились к группе от среднего до очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, как по возрасту (старше 55 лет), так и по сопутствующей патологии (сахарный диабет с сердечно-сосудистыми факторами риска, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, и их комбинация). По сути, в исследование были включены пациенты, которым согласно сегодняшней инструкции к применению сибутрамина, он был бы противопоказан. Первый одинарный слепой период длился 6 недель, в нем участвовало более 10 000 пациентов (около 90% имели СС заболевания в анамнезе, около 80% страдали АГ, более 80% страдали сахарным диабетом 2 типа),

которые получали сибутрамин 10 мг один раз в день в комбинации с диетой и рекомендациями по физической нагрузке [21]. Задачей начального периода было проконтролировать безопасность использования сибутрамина у пациентов-участников исследования, поскольку ранее подобная популяция больных не изучалась. В понятие безопасности и переносимости в первую очередь включалось изменения уровня АД и ЧСС. На фоне 6-недельного применения сибутрамина произошло снижение массы тела и уменьшение ОТ, при этом среднее увеличение ЧСС составило 1,5 уд./мин, что признано клинически незначимым. Более того, в отличие от ожидаемого увеличения АД, произошло его снижение, что, вероятно, обусловлено уменьшением массы тела, коррекцией питания и расширением физической активности (табл.). Переносимость препарата была признана *хорошей* даже у этой сложной категории пациентов. Частота побочных эффектов составила менее 3%. Следует отметить, что полученные данные были проверены независимым комитетом по безопасности 7 раз с начала исследования в 2003 г., учитывая такое благополучное завершение первого этапа исследований, SCOUT продолжается.

В заключение хотелось бы отметить, что проблема коррекции веса является крайне сложной. Накопленный на сегодняшний день опыт позволяет повысить эффективность лечения ожирения за счет присоединения к немедикаментозной терапии препарата Меридиа. Этот препарат влияет на обе стороны уравнения энергетического баланса, путем нормализации чувства насыщения и усиления термогенеза. Это позволяет не только снизить массу тела, но и удержать достигнутый вес, преимущественно за счет нормализации патологически измененного пищевого поведения у пациентов с ожирением, что является патогенетически обоснованным. Безопасность данного препарата может считаться доказанной благодаря целому ряду контролируемых исследований, а также результатам первого этапа исследования SCOUT.

Л и т е р а т у р а

1. Ожирение. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко, М. 2004г. 449с.
2. Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении // Невропат. и психиатр. 2001; 12; 19-24.
3. Старостина Е.Г. //Ожирение и метаболизм. 2005; 3; 18-23.
4. WHO. Controlling the global obesity epidemic. 2003.
5. Hay P.J., Bakaltchuk J. Bulimia nervosa. // BMJ. 2000; 323:33-37.
6. McGuire MT, Wing RR, Klem ML, Hill JO. Behavioral strategies of individuals who have maintained long-term weight losses.// Obes Res 1999;7: 334-41.
7. Astrup A., Chong E. Weight loss produced by sibutramine: a meta-analysis. // Int.J.Obesity, 2001, 25 (suppl. 2), 104S.
8. James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial// Lancet 2000;356:2119-25.
9. Бутрова С.А. Сибутрамин (Меридиа) в лечении ожирения: опыт применения в России.//Клиническая фармакология и терапия. 2001, 10(2), 70-75.
10. Волкова Н.И., Хомякова И.А., Мартиросов В.Ю. Методические рекомендации по обучению больных ожирением. Ростов-на-Дону. 2003. 16 с.
11. Волкова Н.И., Чугунова В.А. Рекомендации по коррекции избыточного веса или как научиться не быть толстым (практическое руководство для пациентов). Ростов-на-Дону. 2007. 48с.
12. Bach DS, Rissanen AM, Mendel CM, et al. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. Obes Res 1999;7:363-9.
13. Sibutramine for obesity. Med Lett Drugs Ther 1998;40:32.
14. Fanghanel G, Cortinas L, Sanchez-Reyes L, Berber A. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. Int J Obes Relat metab Disord 2000;24:144-50.
15. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. Obes Res 1999;7:189-98.
16. Ryan DH. Use of sibutramine and other noradrenergic and serotonergic drugs in the management of obesity. Endocrine 2000;13:193-9.
17. McMahon FG, Fujika K, Singh BN, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arch Intern Med 2000;160:2185-91.
18. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. Am J Med 1999;106:179-84.
19. Finer N, Bloom SR, Frost GS, et al. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2000;2:105-12.
20. James WPT, Eur Heart J Supplements 2005. 7 (Suppl I 7): L44-48
21. Van Gaal et al. Endocrinologia Metabolismo & Nutri o. Sep 2006;15(5):270. Abst. CO.