

Сибутрамин в лечении ожирения

¹В.Н. Шишкова, ²А.Б. Хадзегова, ²Е.Н. Ющук

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
директор – академик РАМН Р.Г. Оганов

²Московский государственный медико-стоматологический университет
ректор – профессор О.О. Янушевич

Резюме. Статья посвящена проблеме терапии ожирения в современных условиях. Особое внимание уделяется выбору препаратов для медикаментозной коррекции массы тела с учетом индивидуальных особенностей пациента. Приведены данные о наиболее эффективных режимах терапии ожирения с применением сибутрамина. В клинической практике сибутрамин может оказывать благоприятное влияние на показатели метаболизма, артериального давления, а также на качество жизни и психоэмоциональное состояние пациентов. Представлены результаты российских и зарубежных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения сибутрамина для снижения массы тела у различных категорий больных, имеющих нарушения менструальной и репродуктивной функции, сахарный диабет 2 типа и артериальную гипертензию. *Ключевые слова:* ожирение, терапия ожирения, артериальная гипертензия, сибутрамин, орлистат.

Resume. The article covers the problems of obesity treatment in contemporary conditions. Particular attention is given to choice of drugs for medical correction of body mass with regard to individual peculiarities of the patient. Given data concerning the most effective regimens of obesity treatment with the use of sibutramine. In clinical practice sibutramine can have a favorable influence on metabolic parameters, blood pressure, as well as on quality of life and psychoemotional well being of the patients. We represent the results of Russian and foreign clinical trials accessing the effectiveness and safety of sibutramine use for body mass reduction in different groups of patients, with disordered menstrual and reproductive functions, diabetes mellitus type 2 and arterial hypertension. *Key words:* obesity, obesity therapy, arterial hypertension, sibutramine, orlistat.

По данным ВОЗ, около 1,7 млрд человек на планете имеют избыточную массу тела или ожирение. К 2025 г., по прогнозам экспертов, количество лиц с ожирением увеличится практически в два раза [11]. В связи с этим ожирение было признано ВОЗ новой неинфекционной эпидемией. Ожирение стало одной из наиболее важных междисциплинарных проблем медицины, так как оно является одной из основных причин развития сахарного диабета 2 типа (СД2), повышения артериального давления (АД) и гиперлипидемии, каждое из этих состояний, и тем более их сочетание, значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений [2]. Причем наиболее часто эти нарушения встречаются при избыточном отложении жира в абдоминальной области. Поэтому абдоминальный тип ожирения был признан независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 [17].

Ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности периферических тканей, что играет пусковую роль в развитии СД2. У большинства больных СД2 (85–90% случаев) имеется ожирение. При индексе массы тела (ИМТ) свыше 25 частота СД2 увеличивается в 8 раз, а при ИМТ более 30 – в 40 раз по сравнению с людьми, имеющими ИМТ=22. По данным Nurses' Health Study, если масса тела превышает норму на 5,0–7,9 кг, риск СД увеличивается в 2 раза, а при превышении более 8 кг – в 3 раза. Хроническая гипергликемия постепенно приводит к поражению крупных и мелких сосудов – развитию макро- и микроангиопатии, что в свою очередь об-

условливает возникновение многих осложнений. При наличии выраженного ожирения у страдающих СД пациентов добиться компенсации заболевания сложнее, что обусловлено дислипидемией и артериальной гипертензией, развивающимися на фоне инсулинорезистентности. По данным Фремингемского исследования, при заболевании СД риск ишемической болезни сердца (ИБС) повышается в 2 раза.

Установлено, что при абдоминальном типе ожирения часто сочетается несколько факторов риска ИБС, и основными причинами инвалидности и смертности таких больных являются заболевания сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность. Несколько крупных многоцентровых исследований продемонстрировали возрастание показателей смертности в соответствии с ростом ИМТ. По данным американского проспективного исследования смертности с участием более 1 млн мужчин и женщин США, возрастание риска сердечно-сосудистой смерти начинается при ИМТ=25, тогда как при ИМТ между 23,5 и 24,9 выявлен наименьший риск сердечно-сосудистой смертности, что позволило считать такой показатель ИМТ нормой [7].

Поэтому, безусловно, всем пациентам с избыточной массой тела показаны мероприятия по нормализации массы тела, поскольку даже небольшое уменьшение количества висцерального жира благоприятно сказывается на общем сердечно-сосудистом риске, в том числе способствует профилактике сердечной недостаточности, а также снижает инсулинорезистентность и вероятность развития новых случаев СД.

Нормальной массой тела в настоящее время принято считать такую, при которой ИМТ не превышает 24,9. Наиболее сложной задачей остается модификация образа жизни пациентов с повышенным кардиоваскулярным риском. Кроме рекомендаций по уменьшению калорийности рациона, увеличению физической активности, эффективное ведение пациентов с ожирением предполагает поведенческую терапию. Пациентам важно помочь преодолеть возможные препятствия и сформировать долгосрочную приверженность к новому образу жизни, учитывая сопутствующую патологию. Поэтому длительная терапия ожирения в таких случаях предполагает также медикаментозное лечение для снижения массы тела и поддержания достигнутого результата.

Потенциал для применения препаратов в терапии ожирения остается очень большим, поскольку уменьшение массы тела в результате изменения образа жизни весьма умеренно, а вероятность рецидивов и развития компенсаторного замедления метаболизма высока. Однако по-прежнему чаще всего врачи не назначают медикаментозное лечение, даже при наличии явных показаний. Причин для этого достаточно. Во-первых, у врачей общей практики отсутствует реальный клинический опыт лечения ожирения, а в арсенале средств есть только советы типа «меньше есть — больше двигаться» или «изменить образ жизни», причем без четкого понимания: как помочь пациенту это сделать. Во-вторых, врачи часто сомневаются в эффективности того или иного препарата и опасаются полипрагмазии или развития побочных эффектов предлагаемых медикаментозных средств. В-третьих, врачи недостаточно информированы о возможностях фармакотерапии и ее эффективности для улучшения прогноза у конкретного пациента. Все эти причины взаимосвязаны; более того, в медицинском сообществе до сих пор существует мнение, что ожирение должен лечить только эндокринолог, несмотря на то, что это заболевание является серьезным фактором риска, в первую очередь — сердечно-сосудистых заболеваний, и встречается чаще всего не в эндокринологической практике, а в терапевтической.

Ключевыми моментами в изменении сложившейся ситуации могут стать данные доказательной медицины и современные международные стандарты в терапии ожирения.

Современная фармакотерапия показана всем пациентам с ИМТ ≥ 30 , а при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или метаболического синдрома (МС) — больным с ИМТ в пределах 27,0 — 29,9. Во всех остальных случаях назначение лекарственных средств показано, если на фоне немедикаментозных методов в течение трех месяцев не достигнуто снижение массы тела на 5% [4].

В настоящее время одобрены для длительного применения при лечении ожирения только два препарата: орлистат — препарат периферического действия и сибутрамин — препарат центрального действия. В многочисленных исследованиях было показано, что сибутрамин по сравнению с орлистатом снижает вес в 1,5 раза эффективнее [14].

Проблема выбора терапии ожирения нередко возникает перед врачом, даже если в арсенале есть всего два препарата. Известно, что орлистат эффективен только у тех пациентов, которые предпочитают жирную пищу.

Сибутрамин (Меридиа®, ЭББОТТ, США) как препарат центрального действия ингибирует обратный захват серотонина в ядрах гипоталамуса, влияющего на регуляцию пищевого поведения. Препарат уменьшает потребность в пище за счет усиления чувства насыщения, поэтому эффективен у людей, которым трудно ограничивать себя в еде, у тех, кто не может удержаться при виде вкусной еды и/или переедает вечером и на ночь, а также у лиц, которые «заедают» свои неприятности и огорчения, то есть у кого любые стрессовые ситуации вызывают желание «перекусить» или «что-нибудь пожевать». Это как раз все те больные, которые предпринимали неоднократные попытки похудеть и изменить образ жизни, достигали некоторых результатов, но не смогли их удержать.

Помимо усиления чувства насыщения, сибутрамин увеличивает термогенез и способствует повышению энергозатрат, стимуляции липолиза в тканях и сохранению оптимальной скорости основного обмена. Расходы энергии при этом возрастают в среднем на 0,15 кДж/мин в течение 5,5 часа. Данный эффект сибутрамина очень важен для сохранения достигнутого эффекта в отдаленном периоде. Механизмы термогенного действия сибутрамина до конца не изучены. Результаты исследования Hansen D. и соавт. свидетельствуют об активации эфферентных путей симпатической нервной системы, сопровождающейся секрецией адреналина, который, вероятно, вносит определенный вклад в термогенный эффект препарата [10].

Эффективность Меридиа® убедительно продемонстрирована в различных исследованиях. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании STORM (Sibutramine in Obesity Reduction and Management), которое проводилось в 8 европейских центрах, доказана высокая эффективность препарата в дозе 10 мг/сут. Так, в течение 6 месяцев активной терапии снижение массы тела в группе Меридиа® в среднем составило 10,2 кг (уменьшение окружности талии (ОТ) — на 9,2 см и отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) — на 10%), а в группе плацебо — лишь на 4,7 кг. При этом Меридиа® у 93% пациентов способствовал снижению веса на 5%, а у 54% — более чем на 10%.

В последующие 18 месяцев наблюдения удержать достигнутую разницу в массе тела на 80% и более смогли 43% пациентов, получавших Меридиа® (из них более четверти пациентов полностью сохранили первично достигнутый эффект), и только 16% — на фоне плацебо. Среди больных, начавших поддерживающую терапию сибутрамином, 69% поддерживали снижение массы тела более чем на 5% и около половины пациентов — более чем на 10%. В исследовании были получены и другие позитивные эффекты лечения препаратом. Было отмечено значительное снижение концентрации мочевой кислоты, триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), концентрации С-пептида в плазме крови и повышение чувствитель-

ности к инсулину [13]. Рост уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в 3 раза превышал его динамику на фоне применения фибратов, которые назначались для длительной терапии больных с низкой концентрацией этого липопротеида, ассоциирующейся с повышением риска коронарной болезни сердца.

В клинической практике Меридиа® может оказывать благоприятное влияние на показатели метаболизма и АД. Во время исследования Schlze J. у 84% пациентов наряду с уменьшением массы тела на 5% и более наблюдали значительное снижение АД и частоты сердечных сокращений, причем динамика АД была отчетливее у больных с более высоким исходным значением [15]. Применение сибутрамина у больных с ожирением и СД2 способствует значительному улучшению контроля СД. Так, по данным Finer N. и соавт., максимальная концентрация глюкозы после приема стандартной пищи снижалась на 1,1 ммоль/л в группе сибутрамина и увеличилась на 0,5 ммоль/л в группе плацебо ($p=0,04$). Гликемия натощак уменьшилась в среднем на 0,3 ммоль/л при лечении сибутрамином и увеличилась на 1,4 ммоль/л при приеме плацебо. Уровень гликозилированного гемоглобина снизился на 0,3% в группе сибутрамина и не изменился в группе плацебо. Частота снижения содержания гликозилированного гемоглобина на 1% и более в группе сибутрамина была значительно выше, чем в группе плацебо — 33% против 5% ($p<0,05$) [8].

В России были проведены клинические исследования по оценке эффективности сибутрамина (Меридиа®) в снижении массы тела у различных категорий больных. В частности, исследования касались терапии ожирения у пациенток с нарушениями менструальной и репродуктивной функции [3], с сопутствующими СД2 [1, 6] и артериальной гипертензией [5]. Результаты подтвердили эффективность Меридиа® в снижении массы тела. Более того, по данным исследований, уменьшение массы тела сопровождалось улучшением не только метаболических, но и гормональных параметров, восстановлением репродуктивной функции.

Впервые в России Недогода С.В. и соавт. изучили возможности монотерапии ожирения, сочетанного с артериальной гипертензией, препаратом Меридиа® [5]. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что сибутрамин статистически значимо не только улучшает антропометрические показатели (снижение ИМТ составило 12,7%), но и снижает систолическое и диастолическое АД, уменьшает массу миокарда левого желудочка при отсутствии значимого увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). На фоне терапии Меридиа® значимо снижалась каротидно-радиальная и каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны — соответственно на 4,9% и 7,1%, одновременно на 21,1% улучшался показатель поток-зависимой вазодилатации. В группе традиционной антигипертензивной терапии изменение этих параметров было менее значимым (3,9, 5,0 и 5,6% соответственно).

Следует также отметить способность Меридиа® оказывать благоприятное воздействие на показатели каче-

ства жизни, психоэмоционального состояния и эректильной функции у мужчин. Эти данные во многом согласуются с результатами проспективного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования HOS (The Hypertension Obesity-Sibutramine Study). В нем также были показаны положительные эффекты Меридиа® в отношении углеводного и липидного обменов, особенно при комбинации данного препарата с ингибиторами АПФ и антагонистами кальция [16].

Дополнительные эффекты сибутрамина связаны с тем, что уменьшение массы тела на 5% способствует снижению уровня ангиотензиногена на 27%, активности ангиотензин-превращающего фермента — на 12%, ренина — на 43%, альдостерона — на 31% и экспрессии ангиотензиногена в жировой ткани — на 20%, а это приводит к улучшению функции эндотелия, уменьшению гиперактивации симпатической нервной системы и восстановлению нормальной барорефлекторной регуляции кровообращения. Необходимо отметить и тот факт, что снижение массы тела не только способствует уменьшению протеинурии, но и восстанавливает нормальную морфологическую структуру почек [9]. Естественно, что такое положительное влияние потери веса на все основные патогенетические механизмы повышения АД стало предпосылкой для исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) [12], первого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового международного исследования, первоначальной целью которого была оценка влияния медикаментозного снижения массы тела на жесткие конечные точки у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, остановка сердца с последующим восстановлением сердечной деятельности и сердечно-сосудистой смертью). Коррекция массы тела осуществлялась с помощью диеты и физических упражнений в сочетании с сибутрамином (Меридиа®) или плацебо.

Длительность наблюдения составила более 5 лет в 300 центрах 16 стран мира. Около 10 000 пациентов, включенных в данное исследование, были старше 54 лет с ИМТ ≥ 27 , но меньше 45, или с окружностью талии более 101 см у мужчин и более 87 см — у женщин, если ИМТ находился в диапазоне от 25 до 27. I группу составили больные с СД2 и факторами сердечно-сосудистого риска, II — с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, III — больные с СД2, факторами сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Большинство пациентов, включенных в исследование, имели состояния, при которых прием сибутрамина традиционно считается противопоказанным, но имеющиеся у них тяжелые сердечно-сосудистые заболевания создавали настолько высокий риск их жизни и здоровью, что польза от терапии ожирения могла значительно превзойти потенциальные негативные побочные эффекты.

Исследование состояло из предварительного 6-недельного слепого периода и основного этапа. Задачами начального периода являлись оценка безопасности и переносимости сибутрамина, включая изменения

уровня АД и ЧСС, оценка приверженности пациентов лечению (те, у кого комплаентность была менее 85%, не рандомизировались), ознакомление пациентов с программами диет и физических нагрузок до рандомизации.

Из 10 000 пациентов, участвовавших в первой части исследования, около 90% имели сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, около 80% страдали артериальной гипертензией, более 80% — СД2. Эти пациенты получали по 10 или 15 мг Меридиа® один раз в день на фоне соблюдения диеты и рекомендаций по физической нагрузке. В процессе 6-недельного применения Меридиа® происходило адекватное снижение массы тела. При этом ЧСС увеличилась незначительно — в среднем на 1,5 удара в минуту, а вопреки ожидаемому увеличению АД, напротив, произошло его снижение, причем чем выше было исходное АД, тем выраженнее становился антигипертензивный эффект препарата. Частота побочных эффектов составила менее 3%. Высокая безопасность и эффективность воздействия сибутрамина (Меридиа®) отмечены даже у пациентов с морбидными формами ожирения.

Учитывая такое благополучное завершение первого этапа, исследование SCOUT продолжили. Предварительные результаты второго (завершающего) этапа исследования показали, что первичные последствия (несмертельный инфаркт миокарда, несмертельная стенокардия, остановка сердца с последующим восстановлением сердечной деятельности или смерть от сердечно-сосудистого заболевания) наблюдались у 10,0% пациентов, получавших плацебо, и у 11,4% пациентов, принимавших сибутрамин ($p=0,016$). При весьма небольшой разнице — менее 1,5% — речь идет исключительно о несмертельных явлениях. Тогда как разница в контрольных группах по показателю смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или смертности по любым причинам не наблюдалась. Окончательные результаты исследования будут известны в этом году.

Отдельно следует подчеркнуть, что многим пациентам без серьезных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе препарат не просто показан, но и необходим для эффективного лечения.

В заключение хочется отметить, что проблема коррекции массы тела крайне сложна, поскольку в ее возникновении задействованы многие системы организма — от пищеварительной до центральной нервной системы и психоэмоциональной сферы. Накопленный многолетний опыт позволяет повысить эффективность

лечения ожирения при присоединении к немедикаментозной терапии препарата Меридиа®. Сегодня на рынке есть всего два лекарственных средства для лечения избыточной массы тела и ожирения, и лишь один из них — Меридиа® — является оригинальным препаратом патогенетической терапии, устраняющим основную причину заболевания. Этот препарат влияет на обе стороны энергетического баланса путем нормализации чувства насыщения и усиления термогенеза. Это позволяет не только снизить, но и удержать достигнутую массу тела преимущественно за счет нормализации патологически измененного пищевого поведения у пациентов с ожирением. В целом анализ публикаций последних лет показывает, что Меридиа® чаще рассматривается как один из препаратов, играющих важную роль в замедлении прогрессирования сердечно-сосудистого континуума, особенно на самых ранних этапах его развития. Показано, что максимальный положительный эффект можно получить на том этапе, когда еще нет основных сердечно-сосудистых осложнений. Высокая безопасность данного препарата доказана во многих контролируемых исследованиях.

Действуя в интересах пациента, необходимо помнить о наличии противопоказаний к назначению сибутрамина. Это, прежде всего, имеющиеся заболевания сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца, декомпенсированная сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзионные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), неконтролируемая артериальная гипертензия (АД > 145/90 мм рт.ст.). При назначении препарата согласно действующей инструкции высокая безопасность применения доказана.

Меридиа® в терапии ожирения используется уже свыше 10 лет на территории более 80 стран мира. Накоплен колоссальный клинический опыт его успешного применения более чем у 20 млн пациентов для снижения массы тела. Преимуществами Меридиа® также являются положительное влияние на метаболизм, однократный прием в течение суток и отсутствие неприятных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могут снижать качество жизни и приверженность лечению. Следует отметить, что положительное влияние Меридиа® на массу тела пациента и показатели липидного обмена сохраняются и при его прерывистом назначении, что существенно снижает затраты на проводимое лечение.

Литература

1. Бутрова С.А. Применение сибутрамина (Меридиа) в терапии больных сахарным диабетом типа 2 // *Клин. фармак.*, 2001; 10(2): 70–75.
2. Вирт А. Ожирение и метаболический синдром // *Обзоры клинической кардиологии*, 2006; 5: 2–10.
3. Линева О.И., Глухова М.В. Восстановление менструальной и репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ и ожирением путем коррекции нарушений углеводного обмена // *Проблемы репродукции*, 2008; 4: 22–26.
4. Ожирение / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2006.
5. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Брель У.А. и др. Возможности монотерапии сибутрамином при сочетании артериальной гипертензии и ожирения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(4): 23–27.
6. Трусов В.В., Филимонов М.А., Шмыкова И.А. и др. Клинико-лабораторная экспертиза применения сибутрамина (Меридиа) в лечении больных сахарным диабетом типа 2 // *Пробл. эксперт. мед.*, 2007; 32: 55–56.

7. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults // N. Engl. J. Med., 1999; 341: 1097–1105.
8. Finer N., Bloo S., Frost G. et al. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double- study // Diab. Obes. Metab., 2000; 2: 105–112.
9. Gorzelniak K., Engeli S., Janke J. et al. Hormonal regulation of the human adipose tissue renin_angiotensin system: relationship to obesity and hypertension // J. Hypertens., 2002; 20: 965–973.
10. Hansen D., Toubro S., Stock M. Thermogenic effects of sibutramine in humans // Am. J. Clin. Nutr., 1998; 68: 1180–1186.
11. Haslam D.W. Obesity // Lancet, 2005; 366: 1197–209.
12. James W.P. The SCOUT Study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients // Eur. Heart. J., 2005; 7(Suppl. L): L44–8.
13. James W.P., Astrup A., Finer N. et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial // Lancet 2000; 356: 2119–2125.
14. Padwal R., Rucker D., Li S.K., Curioni C., Lau D.W. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight // MJ published online 15 Nov., 2007 doi:10.1136/bmj.39385.413113.25.
15. Scholze J. Sibutramine in clinical practice – a PMS-study with positive effects on blood pressure and metabolic parameters // Dtsch. Med. Wochenschr., 2002; 127(12): 606–610.
16. Scholze J., Grimm E., Herrmann D. et al. Optimal treatment of obesity related hypertension: the Hypertension_Obesity_Sibutramine (HOS) study // Circulation 2007; 115(15): 1991–1198.
17. Stern M., Fatehi P., Williams K. et al. Predicting future cardiovascular disease // Diabetes Care 2002; 25(10): 1851–1856.

Шишкова В.Н.	к.м.н., н.с. отдела метаболических нарушений ГНИЦ ПМ г. Москва, Петроверигский пер., д. 10 Тел.: (916)-656-71-81 E-mail: Veronika-1306@mail.ru
Хадзегова А.Б.	д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФПДО МГМСУ г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1 Тел.: (499)269-24-98 E-mail: Alla.h@mail.ru
Ющук Е.Н.	д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФПДО МГМСУ г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1 Тел.: (499)269-24-98 E-mail: Ndlena@mail.ru