
БОЛЕЗНИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Под общей редакцией
академика РАН И.И. Дедова



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	5
Список сокращений и условных обозначений	7
Глава 1. Фундаментальные аспекты	9
1.1. Анатомия и физиология жировой ткани. Понятие о липостате (Е.А. Трошина)	9
1.2. Особенности жировой ткани у детей (П.Л. Окороков).....	32
1.3. Классическая гормональная и инкретиновая регуляция жировой ткани (Е.А. Шестакова)	41
Глава 2. Лечение ожирения (Е.А. Трошина)	49
2.1. Диетотерапия и физическая активность при ожирении (Е.А. Шестакова).....	49
2.2. Медикаментозная терапия (Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, О.В. Логвинова, Е.А. Шестакова).....	59
2.3. Бариатрическая хирургия (Е.В. Ершова, Н.В. Мазурина, Е.А. Зорин)	106
Глава 3. Неалкогольная жировая болезнь печени и ожирение (Н.В. Мазурина, К.А. Комшилова, Е.А. Трошина).....	131
3.1. Распространенность	131
3.2. Течение и прогноз	132
3.3. Этиология и патогенез неалкогольной жировой болезни печени ..	133
3.4. Клинические проявления неалкогольной жировой болезни печени	135
3.5. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени	136
3.6. Лечение неалкогольной жировой болезни печени	138
3.7. Заключение	144
Глава 4. Особенности диагностики и лечения ожирения у детей (О.В. Васюкова)	146
4.1. Критерии диагноза	148
4.2. Классификация ожирения у детей	150
4.3. Пример формулировки диагноза с учетом шифра по Международной классификации болезней	151
4.4. Особенности анамнеза	156
4.5. Скрининг метаболических осложнений и коморбидных состояний у детей с ожирением	158
4.6. Лечение	161
Глава 5. Вторичное ожирение (Е.А. Трошина, О.В. Логвинова)	165
5.1. Несиндромальное моногенное ожирение	166
5.2. Церебральное ожирение	168

5.3. Эндокринное ожирение (ожирение вследствие эндокринопатий)	173
Глава 6. Синдромальное ожирение (<i>Е.А. Трошина, О.В. Логвинова</i>)	178
6.1. Синдром Прадера–Вилли	178
6.2. РОННАД-синдром	180
6.3. Цилиопатии	181
6.4. Синдром Кохена (Козна)	183
6.5. Синдром Карпентера	184
6.6. Остеодистрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз типа 1А)	184
6.7. ВАГРО-синдром	185
6.8. Синдром Дауна	185
6.9. Синдром хрупкой X-хромосомы	186
6.10. Синдром Боресона–Форсмана–Лемана	187
6.11. Синдром Паллистера–Киллиана (Течлера–Николя)	187
Глава 7. Синдромы парциальных и тотальных липодистрофий (<i>Е.Л. Соркина</i>)	191
7.1. Определение	191
7.2. Классификация, патогенез и клинические проявления синдромов липодистрофий	191
7.3. Врожденная генерализованная липодистрофия (синдром Берардинелли–Сейпа)	193
7.4. Приобретенная генерализованная липодистрофия (синдром Лоуренса)	195
7.5. Семейные парциальные липодистрофии (синдром Даннигана–Кобберлинга)	196
7.6. Семейная парциальная липодистрофия 1-го типа (синдром Кобберлинга)	198
7.7. Семейная парциальная липодистрофия 2-го типа (синдром Даннигана)	198
7.8. Семейная парциальная липодистрофия 3-го типа (синдром Даннигана)	199
7.9. Приобретенная парциальная липодистрофия (синдром Барракера–Симонса)	200
7.10. Многокомпонентные генетические синдромы, сопровождающиеся липодистрофией	201
7.11. Диагностика липодистрофий	201
7.12. Дифференциальная диагностика липодистрофий	205
7.13. Метаболические осложнения липодистрофий	206
7.14. Принципы лечения липодистрофий	208
Глава 8. Синдромы парциальных липогипертрофий (<i>Г.А. Мельниченко, Е.В. Ершова</i>)	212
Предметный указатель	221

ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

Е.А. Трошина

2.1. ДИЕТОТЕРАПИЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Е.А. Шестакова

В последние десятилетия в мире наблюдается тенденция к увеличению потребления пищи с повышенным содержанием жиров, сахара и соли, с высокой калорийностью и низким содержанием микронутриентов. Такое питание, как правило, дешевле, но имеет более низкую пищевую ценность. В сочетании с невысоким уровнем физической активности это приводит к резкому росту распространенности ожирения, в том числе детского. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире от последствий избыточного веса и ожирения умирает больше людей, чем от последствий аномально низкой МТ.

Неполноценное питание и малоподвижный образ жизни являются самыми распространенными причинами развития ожирения, поэтому изменение образа жизни является первоначальным этапом лечения этого заболевания. Создание отрицательного энергетического баланса за счет уменьшения потребления калорий и увеличения физической нагрузки приводит к постепенному снижению МТ. Тем не менее для удержания достигнутых результатов от пациентов требуется непрерывно следовать принципам коррекции образа жизни.

2.1.1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЕТОТЕРАПИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Во многих исследованиях по лечению пациентов с ожирением ставилась задача оценить эффективность снижения МТ на фоне назначения диет/лечебного питания или режимов увеличения физической нагрузки. Проводимые в клинических исследованиях вмешательства

можно подразделить на комбинированное воздействие (изменение питания в дополнение к физическим упражнениям), а также на изолированное изучение диетотерапии и физических нагрузок в лечении ожирения. Комбинированное изменение образа жизни в большинстве исследований приводит к более значимому снижению МТ по сравнению с монотерапией (диетой или физическими нагрузками).

Сложность оценки эффективности немедикаментозных вмешательств заключается в том, что в клинических исследованиях представлено большое разнообразие типов вмешательств (как диетических, так и физических упражнений), различаются длительность их применения, сроки наблюдения за пациентами, оцениваемые результаты и метод их представления.

Тем не менее практически все исследования, направленные на оценку эффекта применения диет и увеличения физической активности в лечении ожирения, демонстрируют положительные результаты.

Несколько крупных метаанализов посвящено оценке немедикаментозных вмешательств в снижении веса. По их результатам, изменения характера питания пациентов чаще всего приводят к снижению веса у пациентов с избыточной МТ и ожирением. Увеличение потребления фруктов и овощей доказало эффективность в снижении распространенности неинфекционных заболеваний, таких как ССЗ, СД2, некоторые злокачественные опухоли и артериальная гипертензия.

В то же время увеличение физической активности не всегда сопровождается положительной динамикой МТ. При сравнении изолированного увеличения физической активности с диетой или комбинированным воздействием первый вариант вмешательства оказывался менее эффективным в снижении веса. Данная закономерность характерна для пациентов всех возрастов.

Тем не менее, несмотря на более скромный по сравнению с диетой результат по снижению ИМТ, увеличение физической активности обладает рядом неоспоримых преимуществ, таких как увеличение мышечной массы и профилактика саркопенического ожирения. Так, в анализе К.Е. Foster-Schubert и соавт., посвященном оценке различных способов снижения МТ у женщин в постменопаузе, было показано, что диета в комбинации с физическими упражнениями приводит к снижению тощей МТ по сравнению с изолированным увеличением физической активности. Помимо этого, длительная приверженность к физическим нагрузкам в период участия в клиническом исследовании формирует у пациента потребность в поддержании режима упражнений после окончания исследования, тогда как отказ от соблюдения диетических рекомендаций наступает достаточно быстро после прекращения наблюдения.

Степень снижения МТ на фоне изменения образа жизни редко превышает 10% исходной МТ. Так, в исследовании, включавшем 4034 пациента с ожирением, в течение года наблюдения 40% отмечали снижение веса на $\geq 5\%$ и 20% пациентов на $\geq 10\%$ исходной МТ (группа пациентов, потерявших $\geq 5\%$ исходной МТ, включала пациентов, потерявших $\geq 10\%$). В данном исследовании изменение образа жизни включало как диетотерапию, так и физические упражнения.

Одной из главных проблем лечения ожирения является недостаточный эффект изменения образа жизни в длительной перспективе. По данным большинства исследований, потерянный вес возвращается в течение нескольких лет наблюдения.

2.1.2. МЕСТО ДИЕТОТЕРАПИИ И ИЗМЕНЕНИЯ РЕЖИМА ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ В МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Согласно позиции Российской ассоциации эндокринологов, озвученной в Национальных рекомендациях по лечению морбидного ожирения у взрослых, целью консервативного лечения ожирения является снижение МТ на 5–10% за 3–6 мес терапии и удержание результата в течение года, что позволяет уменьшить риски для здоровья, а также улучшить течение заболеваний, ассоциированных с ожирением. При этом немедикаментозная терапия (изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок) является основой в лечении ожирения и рекомендуется как первый и постоянный этап лечения ожирения. Физическая активность является неотъемлемой частью лечения ожирения и поддержания достигнутой в процессе лечения МТ.

В международных рекомендациях приоритетное место в терапии ожирения также отдается изменению образа жизни. Так, Европейское общество эндокринологов советует назначать план по изменению образа жизни лицам с ИМТ ≥ 25 кг/м², тогда как фармакотерапия и хирургические методы лечения ожирения могут быть подключены на более поздних этапах (лекарственная терапия — начиная с ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии осложнений ожирения и ИМТ ≥ 30 кг/м² без осложнений).

Позиция Американской ассоциации клинических эндокринологов схожа с позицией европейских и российских рекомендаций и заключается в том, что изменение образа жизни должно быть компонентом терапии у каждого пациента с ожирением. При этом под изменением образа жизни понимают как диетотерапию и увеличение физической активности, так и поведенческие технологии (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Рекомендации по изменению образа жизни ААСЕ/АСЕ

Компоненты изменения образа жизни		
Диетотерапия	Физическая активность	Поведенческие технологии
Уменьшение суточной калорийности рациона на 500–750 ккал	Аэробные физические нагрузки 3–5 раз в неделю (суммарно более 150 мин в неделю)	Самоконтроль веса, питания, режима физических упражнений
Персонализация диеты на основе предпочтений пациента	Упражнения на сопротивление с вовлечением основных групп мышц 2–3 раза в неделю	Постановка целей, определение мотивации для похудения
Замена части приемов пищи	Уменьшение времени малоподвижности	Обучение (индивидуальное, групповое, дистанционное)
Очень низкокалорийная диета может быть рекомендована части пациентов при тщательном врачебном наблюдении	Персонализация программы упражнений на основе личных предпочтений пациента	Психологическое консультирование, поддержка и лечение при необходимости

2.1.3. ПРИНЦИПЫ ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

По мере нарастания эпидемии ожирения разрабатывается большое количество диет/программ питания. Некоторые виды диетотерапии, продемонстрировавшие эффективность в клинических исследованиях, представлены ниже.

- Высокобелковая диета (25% общей калорийности за счет белка, 30% — за счет жиров, 45% — за счет углеводов).
- Низкокалорийная диета без ограничения количества калорий по макронутриентам.
- Диета с ограничением жиров (20% общей калорийности за счет жиров).
- Диета с ограничением углеводов (менее 20–30 г в сутки).
- Диета с низким гликемическим индексом.
- Вегетарианская диета.
- Средиземноморская диета.
- Замещение приемов пищи и др.

Необходимо отметить, что при сравнительных исследованиях различных типов диет большинство из них оказываются равноэффективными при соблюдении принципа ограничения общей калорийности

рациона. Так, при следовании диетическим рекомендациям максимальное снижение веса наблюдается в среднем к 6 мес наблюдения и варьирует от 4 до 12 кг. После этого у большинства пациентов отмечается постепенное увеличение МТ, поэтому ко второму году наблюдения суммарное снижение МТ часто не превышает 3–4 кг. Одним из важнейших предикторов успеха диеты является систематическое следование данной диете.

2.1.4. ПРИНЦИП ОГРАНИЧЕНИЯ ЖИРОВ

У пациентов с избыточной МТ диеты с ограничением жиров <30% калорийности рациона и общим снижением калорийности на 500–750 ккал в сутки демонстрировали большее снижение МТ в период от 6 до 12 мес по сравнению с диетами с высоким содержанием жиров (>40% общего числа килокалорий). Такое изменение режима питания демонстрировало более выраженное снижение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и уровня ТГ, а также улучшение функции почек.

2.1.5. ВЫСОКОБЕЛКОВЫЕ ДИЕТЫ (25–30% ОБЩЕЙ СУТОЧНОЙ КАЛОРИЙНОСТИ)

По сравнению с диетами с обычным содержанием белка (15% суточной калорийности рациона) высокобелковые диеты не вызывали более интенсивного снижения веса при соблюдении принципа снижения общей калорийности на 500–750 ккал в сутки. Также такие диеты не приводили к улучшению профиля сердечно-сосудистых факторов риска, однако способствовали потере мышечной массы. У пациентов с хронической болезнью почек применение высокобелковых диет ограничено.

2.1.6. ДИЕТЫ С НИЗКИМ СОДЕРЖАНИЕМ УГЛЕВОДОВ (МЕНЕЕ 30 г В СУТКИ)

Ограничение в рационе количества углеводов менее 30 г в сутки не показало большей эффективности в снижении веса по сравнению с диетами без ограничения углеводов или с ограничением жиров. Также такое изменение питания не продемонстрировало снижения сердечно-сосудистого риска. Ограничение употребления простых углеводов рационально рекомендовать пациентам с ожирением, осложненным развитием сахарного диабета, так как данная диета приводит к снижению вариабельности гликемии и нормализации липидного спектра.

2.1.7. ЗАМЕЩЕНИЕ ПРИЕМОВ ПИЩИ

Замещение приемов пищи жидкими смесями или питательными батончиками с известным набором макронутриентов в исследовании среди женщин с избыточной МТ или ожирением приводило к снижению веса по сравнению с диетой с ограничением общей калорийности без замены продуктов на протяжении 6 мес наблюдения. Данных о более продолжительном эффекте такого подхода нет.

2.1.8. СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ДИЕТА

Средиземноморская диета состоит из следующих компонентов (рис. 2.1, см. цв. вклейку):

- 1) достаточное использование оливкового масла;
- 2) частое употребление растительной пищи (фрукты, овощи, бобовые, злаки, орехи и семена);
- 3) умеренное потребление вина (особенно красного) с приемами пищи;
- 4) умеренное потребление рыбы, морепродуктов, ферментированных молочных продуктов (йогурт и сыр), птицы и яиц;
- 5) редкое потребление красного и обработанного мяса и сладостей.

Одним из важных достоинств средиземноморской диеты является ее доказанный кардиопротективный эффект. В исследовании PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) оценивалась частота развития первичных сердечно-сосудистых исходов (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, длительно следовавших средиземноморской диете без ограничения общей калорийности рациона. В исследование были включены мужчины 55–80 лет и женщины 60–80 лет, не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых событий, но характеризующиеся высоким риском их развития — это пациенты с СД2 или тремя и более другими факторами риска [курение, артериальная гипертензия, повышение уровня ЛПНП, снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), избыточная МТ/ожирение, семейный анамнез раннего сердечно-сосудистого события]. Участники исследования были разделены на 3 группы: 1) средиземноморская диета с добавлением оливкового масла; 2) средиземноморская диета с добавлением орехов; 3) контрольная группа, придерживающаяся низкожировой диеты. Через 4,8 года наблюдения в обеих группах, следовавших средиземноморской диете, наблюдалось снижение риска

сердечно-сосудистых исходов на 30% по сравнению с контрольной группой. Также пациенты на средиземноморской диете реже заболели СД2 (на 40% в группе употребляющих оливковое масло и на 18% в группе употребляющих орехи). Следование средиземноморской диете приводило к снижению уровня АД, нормализации липидного спектра, маркеров воспаления, оксидативного стресса, уменьшению толщины комплекса интима-медиа.

Результаты исследования PREDIMED говорят о более благоприятном кардиопротективном эффекте питания с высоким содержанием полиненасыщенных жиров по сравнению с питанием с ограничением жиров. Еще одним важным достижением исследования стало то, что оно продемонстрировало снижение сердечно-сосудистого риска у лиц старшей возрастной группы. Это важный аргумент в пользу того, что в любом возрасте не поздно начать следовать принципам правильного питания.

2.1.9. УЛУЧШЕНИЕ ПРОФИЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ПОМОЩИ ДИЕТОТЕРАПИИ

В 2018 г. было проведено эпидемиологическое исследование PURE, целью которого являлась оценка влияния употребления различных продуктов на сердечно-сосудистый риск пациентов. Для анализа применялся «показатель здоровья» продуктов, основанный на данных предыдущих исследований. Каждому продукту, включая фрукты, овощи, орехи, бобовые, рыбу, молочные продукты и мясо, присваивали балл в зависимости от наличия кардиопротективного эффекта (1 — за наименьшую выраженность сердечно-сосудистого эффекта и 5 — за наибольшую). Данные о пользе и вреде тех или иных продуктов суммированы на рис. 2.2, см. цв. вклейку.

2.1.10. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРОГРАММЕ СНИЖЕНИЯ ВЕСА И КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Чаще всего пациент отказывается от диеты/режима физических упражнений вследствие сложности рекомендованной программы изменения образа жизни. Поэтому в последние годы изучается эффективность так называемых минимальных изменений в отношении снижения веса и улучшения гликемического профиля. К таким изменениям можно отнести, например, снижение суточной калорийности рациона на 100 ккал

или изменение порядка приема пищи. Принцип минимальных изменений основан на том, что такая коррекция рациона или физической активности более реалистична для выполнения и поддержания на долгосрочной основе. Даже такие небольшие изменения способны удержать пациента от набора МТ, а также оказать благоприятный метаболический эффект. Так, например, начало приема пищи с салата или с белковых продуктов и потребление углеводов в конце перекуса позволяет снизить постпрандиальные пики гликемии, уменьшить ее вариабельность и предотвратить реактивную гипогликемию.

2.1.11. УЛУЧШЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ФОНЕ ДИЕТОТЕРАПИИ

Большинство описанных вариантов диетотерапии улучшает метаболический профиль пациентов. Тем не менее отступление от диеты приводит к возврату метаболических нарушений и прогрессивному увеличению сердечно-сосудистого риска. Этот постулат в полной мере относится к пациентам с СД2, у которых применение диеты с ограничением углеводов приводит к снижению гликемии и ее вариабельности, однако при увеличении потребления простых углеводов гипергликемия прогрессирует. Длительное время единственным методом достижения долгосрочной ремиссии СД2 являлась бариатрическая хирургия. Наконец в 2018 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования по применению сверхгипокалорийной диеты, которые впервые показали возможности изменения образа жизни в достижении ремиссии сахарного диабета. DiRECT — исследование, проведенное среди пациентов с СД2 длительностью не более 6 лет и ИМТ 27–45 кг/м². В ходе исследования пациентам экспериментальной группы было рекомендовано в течение 3 мес придерживаться питания с суточной калорийностью 825–853 ккал (59% углеводы, 13% жиры, 26% белок, 2% клетчатка) с последующим постепенным расширением рациона. Все сахароснижающие препараты были отменены в 1-й день исследования; при невозможности контроля гликемии на фоне сверхгипокалорийного питания добавление сахароснижающих препаратов проводилось в соответствии с национальными рекомендациями. По истечении 3 мес на фоне увеличения калорийности суточного рациона пациенты были консультированы в отношении расширения режима физических упражнений с целью удержания веса.

В исследовании DiRECT перед пациентами была поставлена цель по снижению веса на ≥ 15 кг и удержанию его. Через 12 мес наблюде-

ния данного результата достигли 24% пациентов экспериментальной группы и ни один пациент в контрольной группе. Ремиссия СД2, определяемая как достижение $HbA_{1c} < 6,5\%$ через 2 мес после отмены сахароснижающих препаратов и сохранение данного показателя до 12 мес наблюдения, отмечалась у 46% пациентов на сверхгипокалорийной диете и у 4% пациентов контрольной группы. Ремиссия диабета чаще наступала у пациентов, снизивших вес на 15 кг и более. Таким образом, исследование DiRECT впервые продемонстрировало столь значимые эффекты диетотерапии как части программы по изменению образа жизни. У пациентов с длительностью СД2 менее 6 лет можно достичь ремиссии заболевания при следовании структурированной программе похудения. Данные результаты еще раз доказывают, что снижение веса должно оставаться одним из ключевых звеньев терапии СД2.

2.1.12. УДЕРЖАНИЕ МАССЫ ТЕЛА ПОСЛЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Удержание МТ остается одним из камней преткновения успешной терапии ожирения. Так как именно удержание МТ является фактором, снижающим риск осложнений ожирения, важно понимать, какие методы препятствуют повторному набору веса.

В метаанализе 45 рандомизированных контролируемых исследований по оценке удержания МТ после похудения было продемонстрировано, что при помощи изменения образа жизни возможно сохранение достигнутых результатов на протяжении 12 и даже 24 мес. Данный анализ показал скромные, но позитивные результаты: изменения образа жизни, направленные как на диету, так и на увеличение физической активности, позволили достичь значимого снижения веса на 1,56 кг по сравнению с контрольной группой, не придерживающейся рекомендаций по уменьшению МТ. Сочетание поведенческих изменений с орлистатом позволило добиться снижения веса на 1,8 кг.

Ключевым для удержания МТ является принцип многокомпонентного изменения образа жизни.

- Ограничение калорийности рациона на ≥ 500 ккал в сутки. Обычно данное ограничение достигается путем соблюдения женщинами суточной калорийности в 1200–1500 ккал, мужчинами — 1500–1800 ккал. При необходимости могут применяться варианты диетотерапии с изменением состава макронутриентов, описанные выше.
- Увеличение уровня физической активности с акцентом на аэробные упражнения, такие как быстрая ходьба, в течение ≥ 150 мин в неделю (что эквивалентно ≥ 30 мин в большинство из дней). Более

интенсивные физические нагрузки от 200 до 300 мин в неделю могут быть рекомендованы для поддержания веса в долгосрочном периоде (>1 года).

- Структурированная программа изменения образа жизни, включающая самоконтроль калорийности и состава рациона питания, уровня физической активности и веса. С целью удержания веса может быть рекомендован более частый самоконтроль веса (1 раз в неделю).

Список литературы

1. Chin S.-H., Kahathuduwa C.N., Binks M. Physical activity and obesity: what we know and what we need to know // *Obes. Rev.* 2016. Vol. 17. P. 1226–1244.
2. Foster-Schubert K.E., Alfano C.M., Duggan C.R. et al. Effect of diet and exercise, alone or combined, on weight and body composition in overweight-to-obese postmenopausal women // *Obesity (Silver Spring)*. 2012. Vol. 20. P. 1628–1638.
3. Stephens S.K., Cobiac L.J., Lennert J. Veerman. Improving diet and physical activity to reduce population prevalence of overweight and obesity: An overview of current evidence // *Prev. Med.* 2014. Vol. 62. P. 167–178.
4. Ezzati M., Riboli E. Can noncommunicable diseases be prevented? Lessons from studies of populations and individuals // *Science*. 2012. Vol. 337. P. 1482–1487.
5. Nicklas J.M., Huskey K.W., Davis R.B., Wee C.C. Successful weight loss among obese US adults // *Am. J. Prev. Med.* 2012. Vol. 42. P. 481–485.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Неймарк А.Е. и соавт. Лечение морбидного ожирения у взрослых // *Ожирение и метаболизм*. 2018. Т. 15, N 1. С. 53–70. DOI: 10.14341/ОМЕТ2018153–70.
7. Apovian C.M., Aronne L.J., Bessesen D.H. et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. P. 342–362.
8. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M. et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity // *Endocr. Pract.* 2016. Vol. 22. P. 842–884.
9. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M. et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society // *Circulation*. 2014. Vol. 129 (25 Suppl 2). S102–138. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
10. Dansinger M.L., Gleason J.A., Griffith J.L. et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for Weight Loss and Heart Disease Risk Reduction A Randomized Trial // *JAMA*. 2005. Vol. 293, N 1. P. 43–53. DOI: 10.1001/jama.293.1.43.
11. D’Alessandro A., De Pergola G. Mediterranean Diet Pyramid: A Proposal for Italian People // *Nutrients*. 2014. Vol. 6. P. 4302–4316. DOI: 10.3390/nu6104302.

12. Ros E., Martínez-González M.A., Estruch R. et al. Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: Teachings of the PREDIMED Study // *Adv. Nutr.* 2014. Vol. 5. P. 330S–336S; DOI: 10.3945/an.113.005389.
13. Hills A.P., Byrne N.M., Lindstrom R., Hill J.O. ‘Small changes’ to diet and physical activity behaviors for weight management // *Obes. Facts.* 2013. Vol. 6, N 3. P. 228–238. DOI: 10.1159/000345030.
14. Shukla A.P., Dickison M., Coughlin N. et al. The impact of food order on postprandial glycaemic excursions in prediabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2018 Aug 12. DOI: 10.1111/dom.13503.
15. Freeman A.M., Morris P.B., Barnard N. et al. Trending Cardiovascular Nutrition Controversies // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017 Mar 7. Vol. 69, N 9. P. 1172–1187. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.086.
16. Lean M.E., Leslie W.S., Barnes A.C. et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial // *Lancet.* 2018 Feb 10. Vol. 391, N 10120. P. 541–551. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
17. Dombrowski S.U., Knittle K., Avenell A. et al. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials // *BMJ.* 2014. Vol. 348: g2646.
18. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

2.2. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

2.2.1. ТРУДНАЯ СУДЬБА ПРЕПАРАТОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова

Судьба препаратов для лечения ожирения с центральным механизмом действия поистине трагически печальна, несмотря на то что рынок фармакотерапии ожирения не балует своим изобилием, в отличие, например, от гипотензивных или сахароснижающих препаратов.

До конца 1990-х гг. в мире и в России в частности широко использовался анорексигенный препарат дексфенфлюрамин (изолипан[®]), тормозящий обратный захват серотонина и повышающий его высвобождение в синаптической щели. Однако в связи с регистрацией нескольких случаев развития легочной гипертензии и клапанных пороков сердца препарат в настоящее время не применяется.

На смену дексфенфлюрамину в конце прошлого столетия на мировом фармацевтическом рынке практически одновременно появились сразу два препарата для лечения ожирения — сибутрамин (Меридиа[®]) и орлистат (Ксеникал[®]). Тем не менее их судьба сложилась по-разному: орлистат (Ксеникал[®]) существует и поныне, постепенно обрастая все

новыми и новыми дженериками. Препарат сибутрамин (Меридиа[▲]⊗) в силу своего рода трагических причин был вынужден уйти в небытие. Что произошло?

Сибутрамин (Меридиа[▲]⊗, Abbott Laboratories Inc.) был разработан немецкой фирмой Knoll AG (Германия) и одобрен для лечения ожирения в США с 1997 г., в Европейском союзе — с 1999 г. Сибутрамин (Меридиа[▲]⊗) представлял собой лекарственный препарат для лечения ожирения с центральным механизмом действия, влияющий на аппетит за счет быстрого достижения чувства насыщения и его пролонгации, снижения количества потребляемой пищи и усиления расхода энергии при усилении термогенеза, что достигалось за счет селективного торможения обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели. Для подтверждения эффективности препарата были проведены многочисленные клинические исследования, в которых приняли участие более 20 000 добровольцев. В ходе этих исследований были подтверждены высокие клиническая эффективность и безопасность препарата. Наиболее длительным из них — непрерывный прием сибутрамина в течение 24 мес — является исследование STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance), в котором участвовали 605 больных ожирением в возрасте от 17 до 65 лет с ИМТ 30–45 кг/м². В результате исследования STORM было показано, что сибутрамин улучшает метаболические показатели: достоверно снижает уровни ТГ, общего ХС, ЛПНП, увеличивает количество антиатерогенных ЛПВП, уменьшает содержание мочевой кислоты в плазме крови, снижает уровень гликозилированного гемоглобина, кроме того, эффект препарата частично сохраняется и после прекращения его приема, что позволяет как минимум сохранить полученный результат в течение определенного времени.

Однако по прошествии некоторого времени стали появляться сообщения о нежелательных явлениях на фоне применения сибутрамина, связанных с ССЗ, в том числе с летальными исходами. В марте 2002 г. авторитетная общественная организация, занимающаяся защитой прав потребителей в США, Public Citizen, опубликовала гражданскую петицию с требованием добровольного отзыва препарата сибутрамин (Меридиа[▲]⊗) с американского рынка. В петиции говорилось, что «в соответствии с базой данных FDA (U.S. Food and Drug Administration, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, правительственное агентство США, агентство Министерства здравоохранения и социальных услуг США), с момента одобрения препарата и начала его продаж (с 1998 г. — *Прим. авторов*) сибутрамин причастен к 29 случаям смерти пациентов,

принимавших этот минимально продуктивный препарат, в том числе к 19 — от сердечно-сосудистых побочных эффектов». Поскольку FDA является одной из авторитетнейших организаций, контролирующих оборот лекарственных средств в США, в его непосредственные задачи входит контроль за соблюдением законодательных норм в области поддержания качества продуктов питания, лекарственных препаратов и косметических средств.

В сентябре 2003 г. Public Citizen дополнила вышеназванную петицию сообщением о других 30 случаях смерти от ССЗ на фоне применения сибутрамина (Меридиа[▲]®). Источником информации являлась база данных FDA по сообщениям о нежелательных явлениях. Таким образом, суммарно получилось 49 случаев смертей от ССЗ, при этом 27 из 49 пациентов (68%) были в возрасте до 50 лет.

В 2005 г. FDA, однако, отказало Public Citizen в удовлетворении петиции. В ответе говорилось, что FDA внимательно пересмотрело 54 отчета из базы данных по сообщениям о нежелательных явлениях, произошедших на фоне приема сибутрамина, только в 30 случаях диагностировались ССЗ. Дословно: «...процедура отправки отчетов о нежелательных явлениях не предназначена для принятия решения об увеличении или отсутствии риска побочных явлений среди той аудитории, для которой этот препарат уже был одобрен. Инфаркты миокарда, инсульты, заболевания сердца и аритмия и так являются частыми спутниками людей, страдающих ожирением. ...Нельзя однозначно утверждать, что сердечно-сосудистые осложнения появились в результате приема сибутрамина и что препарат действительно увеличивает риск смертельных или несмертельных сердечно-сосудистых осложнений. В этих условиях и особенно когда осложнения могут быть непосредственно связаны с основным заболеванием (ожирением. — *Прим. авторов*) такие скоропалительные заключения не должны применяться для принятия решения». Иначе говоря, фактически FDA не признала обвинения в адрес сибутрамина, но предложила провести исследования для получения ответов на вопрос: для каких групп населения риски выше среднего, а для каких — преимущества выше средних, другими словами, определить целевую аудиторию пациентов.

Этим исследованием стало исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Morbidity/Mortality Outcomes Study in Overweight or Obese Subjects at Risk of a Cardiovascular Event), инициированное Европейским агентством лекарственных средств, Европейским комитетом по лекарственным препаратам в 2002 г. Подробно о нем можно узнать в открытой базе данных клинических исследований.

SCOUT было первым проспективным исследованием по изучению связи между снижением МТ при долгосрочной фармакотерапии ожирения сибутрамином и сердечно-сосудистыми исходами (сердечно-сосудистая смерть, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт). Это было двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовало 300 медицинских центров, расположенных в 17 странах мира. В исследование были включены 10 744 пациента старше 55 лет (средний возраст составил 63 года), с ИМТ 27–45 кг/м² или ИМТ 25–27 кг/м², окружностью талии больше 102 см у мужчин и 88 см у женщин, СД2, ССЗ или предрасположенностью к ним. Участники исследования были отнесены к одной из трех заранее определенных групп риска ССЗ:

- 1) только СД2 (без ССЗ);
- 2) только ССЗ (поражение коронарных артерий, цереброваскулярные заболевания или окклюзии периферических артерий в анамнезе, без диагностированного сахарного диабета);
- 3) комбинация ССЗ с СД2.

В исследование не включались пациенты, которые незадолго до него перенесли сердечный приступ или инсульт либо имели застойную сердечную недостаточность. Исследование SCOUT проводилось в течение 6 лет. В среднем каждый пациент принимал участие в исследовании в течение 4 лет.

В ноябре 2009 г. предварительные результаты исследования SCOUT показали: длительная терапия сибутрамином у пожилых пациентов с избыточным весом и ожирением **с уже существующими ССЗ** привела к повышению на 16% риска развития несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта. У пациентов, принимавших сибутрамин, нефатальные сердечно-сосудистые исходы наблюдались в 11,6% случаев, в то время как у пациентов контрольной группы, которые сибутрамин не принимали, она составила 10%. Иными словами, разница составила всего 1,6%. При этом между группами лечения — основной и контрольной — не наблюдалось разницы в риске смерти от ССЗ или от других причин. Другими словами, было показано, что увеличение риска возникновения нежелательных явлений на фоне приема сибутрамина возникает у пожилых пациентов с различными ССЗ, имеющими место исходно, т.е. у тех пациентов, которым и так принимать сибутрамин **запрещено**. Но даже в этой когорте больных длительное применение сибутрамина **не увеличивает смертность** от ССЗ. Таким образом, исследование действительно показало наличие риска для пациентов с предшествующими ССЗ, но не позволило выделить

из популяции больных ожирением тех, кому безопасно принимать сибутрамин, т.е. исследование SCOUT не ответило на вопрос, первоначально поставленный во главу угла: для каких групп населения риски выше среднего, а для каких — преимущества выше средних. Поэтому экстраполировать результаты исследования SCOUT на всех пациентов с ожирением (не только старше 55 лет и с ССЗ в анамнезе) не представляется возможным. При этом вполне очевидно, что использование сибутрамина среди правильной **целевой аудитории** несет **чрезвычайно низкий риск** даже несмертельных сердечно-сосудистых событий.

Но так или иначе глобальный итог кампании: спонсор исследования компания Abbott фактически провела не совсем то исследование, которое от нее ожидалось. Вместо того чтобы выделить группы пациентов с разным соотношением риск/польза, получилось исследование, оценившее, насколько сильно влияет сибутрамин на риски ССЗ и летальных исходов среди немолодых пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Компании Abbott не удалось ответить на вопросы, поставленные FDA и европейскими регуляторными органами.

Вследствие этого, 4 августа 2010 г. были одобрены изменения инструкции по медицинскому применению сибутрамина, касающиеся оценки рисков и возможности их снижения. Изменения в параметрах безопасности заключались во внесении в список противопоказаний таких заболеваний, как ИБС, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия, аритмия, окклюзионные заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия >145/90 мм рт.ст. и возраст старше 65 лет [одобренные в августе 2010 г. изменения текстов этикетки сибутрамина (Меридиа[®]) с дополнительными предупреждениями о безопасности можно посмотреть на сайте FDA].

В качестве ключевых моментов снижения кардиоваскулярного риска были предложены:

- правильный отбор пациентов;
- мониторинг состояния пациента;
- прекращение применения сибутрамина в случае неэффективности терапии в течение 2 или 3 мес.

Тем не менее 15 сентября 2010 г. произошло важное совещание попечительского совета FDA, на котором были обсуждены результаты исследования SCOUT и возможность продолжения маркетинга сибутрамина (Меридиа[®]) на территории США. Члены наблюдательного совета должны были отдать голос за один из следующих вариантов ответа.

- А. Допустить продолжение маркетинга и не требовать вносить изменения в инструкцию по медицинскому применению.
- В. Допустить продолжение маркетинга, пересмотреть текущую инструкцию по медицинскому применению, включая предупреждение на первичной упаковке об увеличенном риске сердечно-сосудистых осложнений и, вследствие этого, необходимости мониторинга давления, пульса и веса.
- С. Допустить продолжение маркетинга, пересмотреть текущую инструкцию по медицинскому применению и ограничить использование сибутрамина (только специально обученными врачами).
- Д. Отозвать продукт с рынка США.

Два члена Наблюдательного совета проголосовали за вариант «В», 6 — за вариант «С», 8 — за вариант «D». Ознакомьтесь с документом, дающим максимально подробные комментарии по кампании с сибутраминсодержащими препаратами, в том числе с сибутрамином (Меридиа[▲]®), можно на сайте FDA.

Таким образом, компании Abbott было рекомендовано добровольно отозвать препарат сибутрамин (Меридиа[▲]®) с рынка США до тех пор, пока не будут предоставлены обновленные данные по преимуществам его применения для определенной популяции пациентов. Данный документ был подписан всеми руководителями профильных комитетов 7 октября 2010 г., а 8 октября 2010 г. John K. Jenkins (директор департамента новых препаратов FDA) от руки написал резолюцию, которая кратко подвела итог всему вышесказанному: «Я присоединяюсь к рекомендации запросить у спонсора (производителя) добровольно отозвать препарат сибутрамин (Меридиа[▲]®) с американского рынка».

С момента обнаружения этого документа сибутрамин упоминается только в случаях незаконной продажи незарегистрированных препаратов на территории США либо же в случае выявления мошенничества некоторыми производителями, которые по факту используют сибутрамин в составе своих препаратов, но официально это не декларируют.

Подводим итоги. FDA во время кампании, связанной с оценкой рисков на фоне применения препарата сибутрамин (Меридиа[▲]®), придерживалось нейтралитета, парируя необоснованные обвинения в адрес сибутрамина, но в то же время рекомендуя компании Abbott предоставить необходимые данные. По непонятной причине компания Abbott провела исследование с дизайном, который в принципе не позволял ответить на вопросы, поставленные FDA. При этом FDA не запрещала дистрибьюцию препарата, но рекомендовала фирме

Abbott добровольно отозвать препарат из свободной продажи, что компания и сделала 8 октября 2010 г.

Компании Abbott были выданы рекомендации о необходимости проведения исследований, в результате которых будет получена информация о возможных способах контроля возникновения рисков. Однако компания Abbott этого не сделала.

Так выглядит ситуация с сибутрамином (Меридиа[®]) в США.

Как же эту ситуацию оценивали в Евросоюзе? Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА), опираясь на результаты исследования SCOUT, заняло более жесткую позицию. Европейская комиссия опубликовала свое решение 6 августа 2010 г.: «...На основе имеющихся данных исследований преимущества сибутраминсодержащих препаратов не перевешивают рисков, связанных с их применением, поэтому Европейское агентство лекарственных средств рекомендует заморозить разрешение на маркетинг сибутраминсодержащих препаратов на территории Евросоюза. Заморозка будет действовать до тех пор, пока производитель не предоставит данные исследований, позволяющие идентифицировать группы пациентов, для которых преимущества очевидно выше, чем риски». Иначе говоря, в Европе выбрали не такую мягкую формулировку, как в США, но в то же время регистрационное удостоверение не было аннулировано.

У Европейского комитета по лекарственным препаратам также имелись некоторые замечания о проведении исследования SCOUT. В частности, акцент был сделан на том, что некоторые больные, получавшие сибутрамин, имели противопоказания к использованию данного препарата (т.е. ССЗ) или принимали его более длительное время, чем было рекомендовано.

Ориентируясь на сведения, предоставленные компанией Abbott (по исследованию SCOUT), ЕМА, как и FDA в США, ждала от производителя дополнительных исследований, результаты которых позволили бы выделить группы пациентов, для которых польза от применения будет выше, чем возможные риски. Однако компания Abbott такие исследования не провела и результаты, соответственно, не предоставила.

Тем не менее пересмотры результатов исследования SCOUT постоянно продолжаются. По данным Seimon и Caterson, оценка изменений МТ и показателей АД, а также влияния этих изменений на последующие сердечно-сосудистые события на фоне приема сибутрамина у пациентов старше 55 лет с ССЗ и/или СД2 в анамнезе с как минимум одним сердечно-сосудистым фактором риска показала, что краткосрочное лечение до 6 нед на фоне прогрессивного снижения МТ

приводит к снижению как систолического, так и диастолического АД и более низкой частоте развития сердечно-сосудистых событий в последующем. Также сделано предположение, что быстрое снижение веса у пациентов с ожирением старшей возрастной категории и отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом оказывает негативное воздействие, в связи с чем длительное лечение сибутрамином у данной категории пациентов не показано.

Какова ситуация с сибутрамином в России?

Поскольку Abbott — крупная международная фармацевтическая компания, ее решение о прекращении производства препарата распространилось на весь мир, в том числе и на Россию, хотя в 2010 г. на российском фармацевтическом рынке еще продавались четыре препарата, содержащих сибутрамин: оригинальный сибутрамин (Меридиа[▲]⊗) и три дженерика — сибутрамин (Линдакса[▲]⊗), сибутрамин + [целлюлоза микрокристаллическая] (Редуксин[▲]) и сибутрамин (Голдлайн[▲]). Что касается сибутрамина (Меридиа[▲]⊗), официальная дата окончания действия регистрационного удостоверения — 26 февраля 2011 г. (согласно Государственному реестру зарегистрированных лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ), хотя 8 октября 2010 г. фирма и так добровольно отозвала препарат с рынка. Европейская компания Zentiva, владелица препарата сибутрамин (Линдакса[▲]⊗), вслед за Abbott также отказалась от продажи своего препарата. В результате в настоящее время на российском рынке сибутраминсодержащие препараты представлены в виде препаратов сибутрамин + [целлюлоза микрокристаллическая] (Редуксин[▲]) и метформин + [сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая] (Редуксин Мет[▲]) (Промомед), сибутрамин (Голдлайн[▲]) и сибутрамин + [целлюлоза микрокристаллическая] (Голдлайн Плюс[▲]) (Изварино Фарма) (рис. 2.3).

Ознакомиться с информацией по сибутраминсодержащим препаратам в нашей стране можно по ссылкам организаций, контролирующих ситуацию с лекарственными средствами: Росздравнадзора, Роспотребнадзора, Государственного реестра зарегистрированных лекарственных средств.

В 2011–2012 гг. на территории России было проведено крупномасштабное наблюдательное исследование ВЕСНА среди пациентов с ожирением и избыточным весом, в рамках которого осуществлялся мониторинг эффективности и безопасности применения препарата сибутрамин + [целлюлоза микрокристаллическая] (Редуксин[▲]) в дозировке 10 и 15 мг в течение 6 мес. В исследовании приняли участие более 34 000 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. ВЕСНА

Государственный реестр лекарственных средств

 Лекарственные препараты
 Фармацевтические субстанции

Номер регистрационного удостоверения/реестровой записи

МНН/группировочное (химическое) наименование

Лекарственная форма

Торговое наименование

Наименование держателя/владельца регистрационного удостоверения

Производитель

Страна

 Строк на странице

 Найдено: 23 записи

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	Форма выпуска	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Регистрационный номер	Дата государственной регистрации	Дата окончания действия регистрационного удостоверения	Дата пересмотра регистрационного удостоверения
Голдайн® ПЛЮС	Сибутрамин-[Целлюлоза микрокристаллическая]	Капсулы	Общество с ограниченной ответственностью «Изарино Фарма» (ООО «Изарино Фарма»)	Россия	ЛП-003382	28.12.2015	28.12.2020	
Голдайн® ПЛЮС	Сибутрамин-[Целлюлоза микрокристаллическая]	Капсулы	Изарино Фарма АБ	Швеция	ЛП-003382	28.12.2015	28.12.2020	07.05.2018
Редуксин® Мет	Метформин+ Сибутрамин-[Целлюлоза микрокристаллическая]	Капсулы	Промомед Редуксин Холдингс (Сайпрус) Лимитед, ООО	Кипр	ЛП-002403	18.03.2014	18.03.2019	06.11.2015

Рис. 2.3. Государственный реестр лекарственных средств

показала высокую эффективность и безопасность применения сибутрамина + [целлюлозы микрокристаллической] (Редуксин[▲]): диагноз ожирения был снят у 44% пациентов, столько же достигли целевого снижения МТ на 10–14% исходной, а 11,6% наблюдаемых пациентов достигли идеальной МТ. Среди пациентов с исходно имеющимся СД2 и другими нарушениями углеводного обмена было отмечено снижение показателей глюкозы венозной крови на 7%. Кроме того, выявлено значимое улучшение показателей липидного профиля: увеличение уровня ЛПВП на 14%, снижение уровней ТГ и ЛПНП на 14% и общего ХС на 13%. Таким образом, прием препарата способствовал лучшему контролю гликемии и компенсации нарушений углеводного обмена, а уменьшение атерогенных фракций ХС — снижению риска развития сердечно-сосудистых событий у соответствующей категории больных. При динамическом наблюдении над показателями сердечно-сосудистой системы зарегистрирована взаимосвязь между динамикой МТ и показателями АД и пульса: на фоне уменьшения МТ снижение систолического АД составило 3,78 мм рт.ст., снижение диастолического АД — 2,75 мм рт.ст., снижение частоты сердечных сокращений составило в среднем 3 в минуту. При этом нежелательные явления наблюдались лишь у 2,8% пациентов (921 пациент), а серьезных нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, не зарегистрировано.

Продолжением программы ВЕСНА, ее вторым шагом стала Всероссийская наблюдательная неинтервенционная ПРОграмма мониторинга безопасности применения препарата сибутрамин + [целлюлоза микрокристаллическая] (Редуксин[▲]) для снижения Веса при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической ПРАктике — ПримаВера. Основным отличием программы стала длительность приема препарата — более 6 мес. Программа ориентирована на пополнение данных о клинической эффективности и безопасности применения препарата сибутрамин + [целлюлоза микрокристаллическая] (Редуксин[▲]). Оценка результатов этой программы позволила не только собрать уникальные эпидемиологические данные, но и реализовать принципы активного мониторинга эффективности и безопасности применения сибутрамина + [целлюлозы микрокристаллической] (Редуксин[▲]) в клинической практике, что необходимо для создания эффективных стратегий лечения ожирения. ПримаВера стала самой крупномасштабной в России и мире наблюдательной программой, объединяющей 3326 врачей и 100 000 пациентов. Эффективность лечения достаточно убедительна — 11,5% пациентам снят диагноз

«морбидное ожирение», 51% пациентов избавились от диагноза «ожирение». Подтвержден и профиль безопасности препарата сибутрамин + [целлюлоза микрокристаллическая] (Редуксин[▲]) — доля пациентов с зарегистрированными побочными эффектами составила всего 1,6%, при этом серьезных нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, не зарегистрировано. Кроме того, обратный набор МТ (один из параметров контроля рисков длительной терапии) зарегистрирован только в 0,09% случаях; эффект плато (т.е. изменение МТ в течение месяца не более чем на 1 кг), проявляющийся обычно с 3-го по 6-й месяц соблюдения диеты и использования фармакотерапии, имеет низкую вероятность возникновения, а в случае его появления носит временный характер. Поскольку важной составляющей алгоритма мониторинга безопасной фармакотерапии ожирения сибутрамином является контроль состояния сердечно-сосудистой системы, в рамках программы выставлены жесткие параметры безопасности, касающиеся регулярного контроля АД и пульса и прекращения терапии сибутрамином + [целлюлозой микрокристаллической] (Редуксин[▲]) в случае повышения систолического артериального давления и диастолического АД на 10 мм рт.ст., или АД выше 145/90 мм рт.ст., или учащения пульса на 10 в минуту. Таким образом, итоги программы ПримаВера продемонстрировали эффективность и безопасность применения препарата сибутрамин + [целлюлоза микрокристаллическая] (Редуксин[▲]) в случае его назначения целевой аудитории больных.

В последние годы появляются новые данные, иллюстрирующие безопасность применения сибутрамина в рамках инструкции. Эффективность сибутрамина была оценена на чешской популяции больных в возрасте от 21 до 75 лет. Пациенты принимали сибутрамин в дозе 10 мг в течение 4 мес. Среднее снижение МТ составило 7,9 кг, наибольшее — 26 кг, уменьшение окружности талии достигло 4,4 см. Ни у одного из 94 пациентов не зафиксировано нежелательных эффектов, потребовавших отмены терапии, в том числе инфарктов и инсультов.

Большое когортное исследование (23 937 пациентов), посвященное оценке влияния сибутрамина на сердечно-сосудистые исходы в рутинной клинической практике, проведенное в Великобритании, продемонстрировало низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме сибутрамина в группе пациентов без ССЗ. Авторы пишут о том, что в рамках исследования SCOUT повышение риска возникновения нежелательных явлений наблюдалось у пациентов, которым противопоказано применение сибутрамина в соответствии

с инструкцией по применению, соответственно, значимость результатов этого исследования для общей популяции больных ожирением весьма спорна. В заключение был сделан вывод о том, что разрешение на использование сибутрамина для группы пациентов без ССЗ было отозвано необоснованно.

Тем не менее пока в мире ситуация с сибутраминсодержащими препаратами требует глубокого анализа ранее проведенных исследований, включая SCOUT, а также новых исследований и наблюдательных программ для оценки эффективности и профиля безопасности, стремительной рост распространенности ожирения делает разработку новых лекарственных препаратов для его лечения крайне актуальной. Хотя развитие ожирения напрямую связано с образом жизни, понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования заболевания, не может не учитываться при разработке лекарственных препаратов, в том числе с центральным механизмом действия.

В июне 2012 г. FDA разрешило к использованию в США нового препарата — лоркасерина[®] (Belviq), селективного агониста 5-HT_{2C} серотониновых рецепторов, не влияющего на 5-HT_{2B} рецепторы, активация которых в сердце может приводить к развитию вальвулопатий. Лоркасерин[®] разрешен в качестве долгосрочной терапии ожирения (более 12 мес). Было показано, что на фоне терапии лоркасерин[®] снижается АД, улучшаются показатели липидного спектра и уменьшается окружность талии. В исследовании BLOOM-DM применение лоркасерина[®] у пациентов с ожирением и СД2 позволило улучшить компенсацию углеводного обмена, что привело к снижению гликированного гемоглобина на 1%.

Вторым препаратом, разрешенным FDA в июле 2012 г. для длительной терапии ожирения, является комбинированный препарат фен-термин[®]/топирамат модифицированного высвобождения (Qsymia) — сочетание симпатомиметика и противоэпилептического средства. Эффективность данного препарата была оценена в ходе плацебо-контролируемого исследования: в основной группе достигнуто снижение МТ на 8–10% исходной, в группе плацебо — всего на 1,6%. Положительными эффектами терапии также являются снижение АД [что делает его перспективным при использовании у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией (АГ)], снижение уровней глюкозы, общего ХС, ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП.

В 2014 г. последовательно FDA, а затем и ЕМА разрешило к использованию комбинированный препарат налтрексон/бупропион (Contrave, Mysimba) — антагонист опиоидных рецепторов и ингиби-

тор обратного захвата норадреналина и дофамина. Анорексигенный эффект бупропиона связан со стимуляцией РОМС-продуцирующих нейронов в дугообразном ядре гипоталамуса, высвобождением α -МСТ и воздействием на меланокортиновые МС-4 рецепторы. Налтрексон и его метаболиты, конкурируя с μ - и κ -опиоидными рецепторами, снижают аппетит и потребление пищи. В исследовании COR-I эффективность налтрексон 32 мг/бупропион 360 мг составила 6,1% против 1,3% потери веса в группе плацебо. В исследовании COR-II отмечено позитивное влияние на липидный профиль и ИР, уменьшение как подкожного, так и висцерального ожирения. Однако уровни АД и пульса были выше в группе налтрексон/бупропион в сравнении с плацебо. С 2017 г. в Евросоюзе комбинация налтрексон/бупропион разрешена для клинического применения под торговым названием Mysimba.

Без сомнения, внедрение новых препаратов для лечения ожирения с центральным механизмом действия достаточно актуально. Однако их эффективность и безопасность изучены в настоящее время недостаточно и требуют дальнейших постмаркетинговых исследований.

Список литературы

1. Hansen D., Astrub A., Toubro S. et al. Prediction of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity: results from the European multi-center STORM trial // *Int. J. Obes.* 2002. Vol. 25. P. 496–501.
2. Доступ по ссылке <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM228795.pdf>.
3. Доступ по ссылке clinicaltrials.gov/NCT00234832.
4. Доступ по ссылке clinicaltrials.gov 2009. A Long Term Study of Sibutramine and the Role of Obesity Management in Relation to Cardiovascular Disease in Overweight and Obese Patients (SCOUT). Curfman G., Morrissey S., Drazen J. Sibutramine — another flawed diet pill // *New Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 972–974.
5. James W., Caterson I., Coutinho W. et al. SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects// *New Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363, N 10. P. 905–917. DOI: 10.1056/NEJMoa1003114.
6. Доступ по ссылке <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm225956.htm>.
7. Доступ по ссылке <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/default.htm>.
8. Доступ по ссылке <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2010/ucm228812.htm>.
9. Доступ по ссылке <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm228830.htm>.
10. Доступ по ссылке <http://www.ema.europa.eu>.

11. Seimon R., Espinoza D., Ivers L. et al. Changes in body weight and blood pressure: paradoxical outcome events in overweight and obese subjects with cardiovascular disease // *Int. J. Obes.* 2014. Vol. 38, N 9. P. 1165–1171. DOI: 10.1038/ijo.2014.2.
12. Caterson I., Finer N., Coutinho W. et al. SCOUT Investigators. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14, N 6. P. 523–530. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01554.x.
13. Доступ по ссылке <http://www.roszdravnadzor.ru>.
14. Доступ по ссылке <http://rospotrebnadzor.ru>.
15. Доступ по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru>.
16. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения — путь борьбы с эпидемией Diabetes mellipidus // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск.* 2013. P. 7–11.
17. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Журавлева М.В. Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера». Итоги первого года проведения // *Ожирение и метаболизм.* 2014. Т. 1, N 38. С. 62–67.
18. Pavlik V., Fajfrova J., Slovacek L. et al. The role of sibutramine in weight reduction // *Bratislava Med. J.* 2013. Vol. 114, N 3. P. 155–157.
19. Hayes J.F., Bhaskaran K., Batterham R., Smeeth L., Douglas I. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom // *Int. J. Obes.* 2015. Vol. 39, N 9. P. 1359–1364. DOI: 10.1038/ijo.2015.86.
20. Smith S., Weissman N., Anderson C. et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363, N 3. P. 245–256.
21. Chan E., He Y., Chui C. et al. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs // *Obes. Rev.* 2013. Vol. 14, N 5. P. 383–392. DOI: 10.1111/obr.12015.
22. O’Neil P., Smith S., Weissman N. et al. Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM Study // *Obesity (Silver Spring).* 2012. Vol. 20, N 7. P. 1426–1436. DOI: 10.1038/oby.2012.66.
23. Allison D., Gadde K., Garvey W. et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP) // *Obesity (Silver Spring, Md).* 2012. Vol. 20. P. 330–42.
24. Greenway F., Fujioka K., Plodkowski R. et al. COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376, N 9741. P. 595–605. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4.
25. Apovian C., Aronne L., Rubino D. et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II) // *Obesity (Silver Spring).* 2013. Vol. 21, N 5. P. 935–943. DOI: 10.1002/oby.20309.