

Эффективная и гибкая фармакотерапия ожирения сегодня – залог успешной профилактики сахарного диабета 2 типа в будущем

Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина, М.А. Гарбузова

Кафедра эндокринологии и диабетологии, МГМСУ

Для современного общества ожирение представляет серьезную глобальную проблему. В начале XXI века уже 20–25% взрослого населения планеты имеет ожирение, а в целом около 40–50% – избыточную массу тела [5, 30]. Повсеместно наблюдается быстрый рост частоты заболевания и согласно эпидемиологическим прогнозам предполагается, что к 2025 г. от ожирения уже будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. В России количество людей с индексом массы тела (ИМТ) больше 27 кг/м² составляет около 50% среди взрослого населения. Известно, что продолжительность жизни людей, страдающих ожирением, сокращается в среднем на 8–10 лет, а увеличение массы тела всего лишь на 0,4 кг увеличивает риск смерти на 2% у лиц в возрасте 50–62 лет [17].

Ожирение является не только важнейшей медицинской, но и социально-экономической проблемой современного общества. Так, экономические затраты в связи с лечением ожирения и его осложнений очень велики: в развитых странах мира расходы на лечение ожирения и

сопутствующих ему заболеваний составляют 8–10% от всех затрат на здравоохранение [28].

К сожалению, не считая ожирение серьезным заболеванием, не только пациенты, но и некоторые врачи недооценивают его отрицательное влияние на общее состояние здоровья, особенно на сердечно-сосудистую систему. В целом ожирение редко фигурирует в качестве диагноза в истории болезни, а масса тела и другие важные показатели антропометрии больного на практике часто не определяются. Поэтому, осуществляя лечение заболеваний, причинно-связанных с ожирением (ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гепатостеатоз, болезни суставов и др.), не всегда настоятельно рекомендуют снижение массы тела. Вместе с тем успешное снижение массы тела позволяет существенно уменьшить клинические проявления, улучшить контроль и повысить эффективность терапии коморбидных заболеваний. Так, на каждый 1,0 кг снижения массы тела концентрация общего холестерина уменьшается на 0,05 ммоль/л, холестерина

Таблица 1

Заболевания и состояния, обусловленные ожирением	
Сердечно-сосудистая система: ИБС; артериальная гипертензия; застойная сердечная недостаточность; тромбоэмболии; варикозная болезнь вен	Костно-мышечная система: синдром хронической боли в спине; остеоартриты; малоподвижность
Дыхательная система: одышка; дыхательная недостаточность; синдром ночного апноэ	Нервная система: ВЧГ; мозговой инсульт; депрессия
Желудочно-кишечный тракт: ЖКБ; гастроэзофагальный рефлюкс; синдром раздраженного кишечника; неалкогольная жировая болезнь печени	Эндокринная система: инсулинорезистентность; НТГ, сахарный диабет 2 типа; бесплодие; СПКЯ; дислипидемия
Мочеполовая система: рак предстательной железы, матки, молочной железы; хронические инфекции мочевыводящих путей; гипогонадизм; нарушение менструального цикла; гирсутизм; эректильная дисфункция	Кожа: целлюлит; гнойничковые инфекции кожи; плохое заживление ран; отеки, лимфостаз; потливость
Онкологические заболевания: рак эндометрия, груди (особенно в период климактерия), почек, желчного пузыря, кишечника, предстательной железы	

липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – на 0,02 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – на 0,015 ммоль/л, а уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) повышается в среднем на 0,009 ммоль/л [13, 30].

С широким распространением ожирения увеличивается и количество обусловленных им заболеваний и состояний (табл. 1).

Риск сахарного диабета (СД) 2 типа значительно возрастает при ожирении [1, 5]. Среди больных ожирением у 2/3 развивается СД 2, а около 90% больных СД 2 имеют избыточный вес или ожирение. Снижение массы тела на 10% и более приводит к снижению риска развития СД 2 на 44% [30]. Кроме того, снижение массы тела в пределах 5,6 кг уменьшает на 58% риск дальнейшего прогрессирования нарушений углеводного обмена – развития СД 2 у больных с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ).

Ранее была показана четкая взаимосвязь ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [10, 11, 17]. Так, в возрасте старше 18 лет повышение массы тела на 1,0 кг увеличивает риск развития артериальной гипертензии (АГ) на 5%, а прибавка 8,0–10,9 кг – в 1,6 раз риск ССЗ. Кроме того, у лиц среднего возраста с избыточной массой тела вероятность развития АГ на 50% выше, чем среди тех, кто имеет нормальную массу тела [21]. Распространенность АГ среди больных ожирением составляет 41,9 и 37,8% соответственно для мужчин и женщин. Ожирение ухудшает течение гипертензии, повышает риск возникновения ранних сосудистых осложнений. С одной стороны, ожирение способствует нарастанию АГ, с другой – непосредственно вызывает нарушения сократимости миокарда. Наряду с этим избыточная масса тела у пациента с АГ ускоряет развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, известной как фактор повышенного риска внезапной смерти. Особенно неблагоприятным считают абдоминально-висцеральное ожирение, которое часто наблюдается и при относительно невысоких величинах ИМТ [5, 30]. Снижение массы тела в пределах 5,0–9,9 кг уменьшает риск развития АГ на 15%, а снижение на 10 кг и более – на 26% [20].

Актуальность проблемы заключается и в том, что количество детей и подростков, имеющих избыточный вес и ожирение, также прогрессивно увеличивается. В настоящее время в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением [1]. Нельзя не отметить, что в таких странах на долю СД 2 в детском и подростковом возрасте приходится 10% и более случаев всех форм СД. Избыточный вес в детстве – значимый предиктор ожирения у взрослых: 50% детей, которые имели избыточный вес в 6 лет, становятся взрослыми с ожирением; в подростковом возрасте эта вероятность увеличивается до 80% [30]. Причем патоморфологические исследования показали, что первичные атеросклеротические изменения появляются уже у детей и подростков с ожирением [8, 24]. Кроме того, как показывают результаты эпидемиологических исследований, при увеличении массы тела на 5,0 кг и более в возрасте 18–20 лет повышается риск развития желчекаменной болезни, СД, артериальной гипертензии, ИБС.

Известно, что у больных с ожирением увеличен и риск возникновения различных онкологических заболеваний – рака толстой кишки, эндометрия, предстательной железы, желчного пузыря и др. [6]. Более половины женщин с раком молочной железы имеют ИМТ $\geq 29,19$ кг/м². Ожирение считают фактором риска развития тромбозов глубоких вен и тромбоэмболий, что приобретает существенное значение в случае наличия других предрасполагающих факторов. Подавляющее большинство пациентов с хроническим калькулезным холециститом и неалкогольной жировой болезнью печени страдают ожирением [5, 30].

Развитие ожирения во многом зависит от генетических факторов. Такие типичные черты современного образа жизни, как переизбыток высококалорийного питания, преобладание в пищевом рационе жиров, низкая и нерегулярная физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, а также ряд социальных и поведенческих факторов имеют не меньшее значение для его развития, чем генетическая предрасположенность. Суммарный расход энергии в организме складывается из трех частей: основного обмена, специфического динамического действия пищи и физической нагрузки. Причем на основной обмен расходуется 60–65%, на термогенез – 10%, а на физическую активность – 20–40% энергии. Ожирение является результатом нарушения энергетического баланса и развивается при увеличении потребления пищи и снижении расхода энергии.

Несмотря на серьезность данной проблемы, терапевтические эффекты порою остаются неудовлетворительными. Практика показывает, что более чем 90% людей, снизивших массу тела, в течение одного года вновь прибавляют свой вес, а в некоторых случаях масса тела становится даже больше исходной [20].

Лечение ожирения – достаточно сложная задача, поскольку это хроническое заболевание, требующее длительного, систематического наблюдения и лечения [20]. Современные подходы к терапии ожирения заключаются в использовании нефармакологических методов терапии, которые при необходимости дополняются фармакотерапией (табл. 2).

Основной целью лечения ожирения наряду со снижением массы тела является предотвращение или улучшение течения сопутствующих заболеваний, максимальное снижение риска развития ССЗ и их осложнений, повышение качества жизни пациента [2, 22]. Для улучшения состояния здоровья пациентам с ожирением совсем не обязательно стремиться к достижению идеальной массы тела. Согласно современным рекомендациям, клинически значимое снижение массы тела составляет 5% от величины исходного веса [11]. Для пациентов с ИМТ более 35 кг/м² целью терапии является снижение массы тела на 10% от исходной величины. После достижения эффективного снижения массы тела, необходимо осуществлять меры по длительному поддержанию достигнутых результатов и предупреждению рецидивов заболевания.

К сожалению на практике нефармакологические методы терапии, имеющие доказанную эффективность, используются врачами не в полной мере. К нефармако-

Таблица 2

Лечение	ИМТ, кг/м ²				
	25,0–26,9	27,0–29,9	30–34,9	35,0–39,9	≥40,0
Низкокалорийное питание Физические упражнения Изменение поведения	+	+	+	+	+
Фармакотерапия	–	Коморбидные состояния	+	+	
Хирургическое лечение	–	–	–	Коморбидные состояния	+

логическим методам относятся низкокалорийная диета, направленная на снижение массы тела и ее оптимизацию в сочетании с систематическими физическими тренировками или нагрузками бытового характера. Практические рекомендации по модификации образа жизни должны включать индивидуальный расчет диеты, изменение стереотипа питания, а также отказ от вредных привычек.

Основу терапии ожирения составляет низкокалорийное питание и ограничение жиров. Снижение массы тела и отрицательный энергетический баланс достигаются снижением физиологической калорийности рациона на 500–600 ккал/сут. Заметим, что суточная калорийность не должна составлять менее 1200 ккал у женщин и 1500 ккал у мужчин. Снижение веса может быть достигнуто при соблюдении низкокалорийной диеты, содержащей не более 25–30% жира от суточной калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров менее 7–10%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, холестерина менее 300–200 мг, содержание клетчатки должно составлять более 20–25 г/сут. Потребление углеводов (медленноусвояемых) должно составлять 55–60%, а белков 15% от общей калорийности рациона. Также рекомендуется употребление в умеренных количествах соли (до 5 г в день). Контроль эффективности снижения веса достигается обязательным ежедневным ведением пациентом дневника питания, в котором указываются все приемы пищи, полный перечень продуктов и их объем, количество потребленной жидкости.

Больным могут быть рекомендованы регулярные динамические физические нагрузки (дозированная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4–5 занятий в неделю по 30–45 мин), поскольку в начале терапии больные часто не в состоянии выполнять продолжительные и интенсивные занятия. Несмотря на доказанную эффективность сочетания диетотерапии с повышением физической активности, только 20% пациентов, стремящихся снизить массу тела, используют эти лечебные подходы одновременно.

К сожалению, среди пациентов, снизивших вес с помощью диеты и физических нагрузок, около 2/3 вновь прибавляют его в течение года и большинство в последующие 5 лет жизни, а в некоторых случаях масса тела становится даже больше исходной [5, 13]. И лишь 4–5% больных могут достигнуть положительных результатов без дополнительной фармакотерапии. В тех случаях,

когда диета и физическая активность не обеспечивают желаемого снижения массы тела и/или не позволяют длительное время удерживать ее на достигнутом уровне, а также при наличии показаний применяется фармакотерапия ожирения. Медикаментозная терапия проводится пациентам при ИМТ ≥30 кг/м² и при ИМТ ≥27 кг/м², в случае наличия связанных с ожирением патологических состояний и факторов риска [20, 30].

Фармакотерапия ожирения используется в качестве дополнения к немедикаментозным методам и позволяет не только повысить приверженность пациента к немедикаментозному лечению, но и достигнуть более эффективного снижения массы тела и его поддержания в течение длительного периода. Лекарственные препараты, используемые в лечении ожирения должны не только снижать массу тела, но и препятствовать развитию и прогрессированию заболеваний, ассоциированных с ожирением (ИБС, АГ, СД 2).

Одним из эффективных средств фармакотерапии ожирения является препарат сибутрамин, фармакологическое действие которого заключается в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы [2, 13, 16]. Результатом накопления серотонина в межнейрональной щели является усиление и пролонгирование чувства насыщения и, как следствие, уменьшение объема потребляемой пищи [3, 14]. Это один из механизмов действия препарата, способствующий снижению аппетита и формированию правильного пищевого поведения пациента. Как показали исследования, в последующем 87% пациентов придерживаются сформированного пищевого поведения, выработанного в процессе терапии препаратом сибутрамин [7]. Наряду с этим, активируя β-3 и β-2 адренорецепторы адипоцитов, препарат стимулирует процессы термогенеза и увеличивает расход энергии организма, тем самым инициируя липолиз [22, 27]. Метаанализ ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности сибутрамина, включавших больных с ожирением (средний ИМТ 30–40 кг/м²) продолжительностью 3–24 мес, продемонстрировал снижение массы тела на 5% и более у 19–57% пациентов [2, 14, 15]. Снижение массы тела на 10% и более было отмечено у 19–39% пациентов. При этом в группе плацебо масса тела уменьшилась на 5% и более у 11–20%, на 10% и более у 5–7% пациентов. Четко продемонстрировано, что максимальные положи-

тельные результаты наблюдаются при длительном курсе терапии сибутрамином. В целом 3 из 5 пациентов, принимавших сибутрамин в течение 12 месяцев, достигают потери массы тела более 5% и 3 из 8–10% и более [22].

В связи со значительным ростом ожирения среди подростков, важно отметить доказанную эффективность препарата и у такой категории пациентов [4]. Так, в одногодичном сравнительном исследовании R.I. Berkowitz и соавт., включавшем 488 подростков с ожирением, было показано, что с помощью сибутрамина удается достичь большего снижения массы тела по сравнению с группой пациентов, которым были рекомендованы только нефармакологические методы лечения ожирения. В группе подростков, получавших сибутрамин, достоверно снизились ИМТ на 2,2–3,5 кг/м², масса тела на 7,2–9,7 кг, уменьшилась окружность талии. Также, наряду с улучшением чувствительности к инсулину, наблюдались положительные изменения спектра липидов: снизилась концентрация ТГ, повысился уровень ЛПВП.

Показано, что терапия сибутрамином сопровождается уменьшением висцеро-абдоминального отложения жира во всех половозрастных группах, а также у больных СД 2 [4, 12, 22]. Под влиянием препарата на 22% уменьшается объем висцерального жира, что было продемонстрировано при проведении магнитно-резонансной томографии [16]. Согласно данным ряда авторов, объем талии уменьшается у подростков на 5,3–8,2 см, в старшей возрастной группе на 8,0–12,51 см [4, 18].

Следует заметить, что лечение сибутрамином сопровождается позитивными сдвигами в липидном профиле крови [7, 15, 22]. В исследовании С.А. Dujovne и соавт., продолжавшемся в течение 24 нед и включавшем 332 пациента с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 27 кг/м²) и дислипидемией (концентрация ТГ ≥ 250 мг/дл, ХС ЛПВП < 45 мг/дл у женщин, < 40 мг/дл у мужчин), оценивали эффекты сибутрамина на антропометрические, гемодинамические показатели и спектр липидов крови [9]. Через 8 мес лечения 42% пациента достигли клинически значимого снижения массы тела (более 5% от исходного), а у 12% масса тела снизилась на 10% и более. К концу исследования было отмечено значительное снижение уровней ТГ по сравнению с исходным уровнем и группой контроля, максимально выраженное у пациентов, которые снизили массу тела на 10% и более. Одновременно возрастала концентрация ХС ЛПВП. В группе плацебо уровень ТГ увеличился на 31,7 мг/дл, ХС ЛПВП – на 1,7 мг/дл.

В другом исследовании показано, что в группе пациентов с МС, принимавших сибутрамин, уменьшение окружности талии на 10,5 см сопровождалось снижением уровня ТГ на 16,6%, а концентрация ХС ЛПВП повысилась на 21,7% [14]. При суммарной оценке эффективности сибутрамина отмечено исчезновение некоторых признаков МС у 58% пациентов, принимавших препарат, а в группе контроля лишь у 40% пациентов.

Использование сибутрамина в фармакотерапии ожирения у больных с СД 2 позволяет не только эффективно снизить массу тела, но и улучшить целевые показатели глике-

Таблица 3

Динамика гемодинамических и метаболических показателей на фоне терапии сибутрамином	
Параметр	Продолжительность терапии сибутрамином 12–24 мес
САД, мм рт. ст.	1,6–5,6
ДАД, мм рт. ст.	0,8–1,7
ЧСС, уд./мин	0,75–5,9
Общий холестерин, мг/дл	1,9–1,8
ЛПНП, мг/дл	0,6–2,6
ЛПВП, мг/дл	1,3–5,5
Триглицериды, мг/дл	16,8–21,2

мического контроля [14, 18]. Так, анализ данных двойного слепого исследования эффективности терапии сибутрамином, в котором участвовали больные СД 2 с неудовлетворительным контролем гликемии, получавшие препараты сульфонилмочевины (ПСМ), продемонстрировал следующие результаты [12]. В течение года пациенты получали либо плацебо и ПСМ, либо 10 мг/сут. сибутрамина и ПСМ. Диета и физическая нагрузка были одинаковы во всех группах. Масса тела у пациентов, получавших сибутрамин, снизилась на 4,5%, в группе плацебо – на 0,5%. Одновременно со снижением массы тела, в этой группе по сравнению с группой плацебо, снизился уровень HbA1c (на 1,4%) и глюкозы плазмы натощак (3,8 ммоль/л). Согласно результатам исследования Fujioka и соавт., снижение массы тела на 4–5 кг на фоне приема сибутрамина сопровождается уменьшением уровня HbA1c на 0,5%, а уровня гликемии натощак на 1,1 ммоль/л [12]. Данное обстоятельство чрезвычайно важно, поскольку проспективное исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) убедительно продемонстрировало, что уменьшение показателя HbA1c на 0,9% у больных СД приводит к снижению общей смертности на 21%, сердечно-сосудистой смертности на 14%, нарушений микроциркуляторного русла на 37% [25].

Кроме того, терапия сибутрамином сопровождается и положительным влиянием на постпрандиальную гликемию (ППГ) [11]. Так, средние показатели ППГ в группе больных СД 2, получавших сибутрамин, снизились на 1,1 ммоль/л, HbA1c – на 0,3%, а в группе плацебо (44 чел.) аналогичные показатели повысились на 0,5 ммоль/л и 1,4% соответственно.

Известно, что около 40% больных ожирением страдают АГ [21]. Согласно мнению экспертов ВОЗ, в западных странах в среднем у 1/3 пациентов с АГ последняя обусловлена избыточной массой тела, а у мужчин до 45 лет этот показатель достигает 60%. В этой связи пациентам с АГ, имеющим избыточную массу тела, следует шире рекомендовать фармакотерапию для эффективного снижения массы тела [13]. Влияние сибутрамина на симпатическую нервную систему долгое время вызывало опасения в плане возможности использования сибутрамина у такой категории больных, особенно для продолжительного лечения [29]. В ряде исследований было продемонстрировано, что у пациентов с ожирением, принимавших препарат, показатели систолическо-

го артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) повышались незначительно на 0,3–2,7 и 1,6–3,4 мм рт. ст. соответственно, а частота сердечных сокращений (ЧСС) на 2–5 уд./мин [2, 4, 7, 10].

Следует особо подчеркнуть необходимость длительного поддержания достигнутых результатов после окончания фармакотерапии ожирения. Снижение скорости метаболизма с развитием синдрома низкого Т3 затрудняет дальнейшую эффективную потерю массы тела у большинства пациентов. В этой связи важным механизмом действия сибутрамина является активация скорости метаболических процессов в процессе снижения массы тела [3]. Показано, что среди пациентов, ранее получавших лечение сибутрамином, 74% сохранили свой вес на прежнем уровне или в дальнейшем еще снизили массу тела по сравнению с 41% в группе пациентов, принимавших плацебо [15].

Опыт применения сибутрамина (редуксин) на кафедре эндокринологии и диабетологии МГМСУ свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности для лечения больных МС, которые относятся к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Согласно критериям включения, в открытое неконтролируемое исследование вошли 20 больных МС в возрасте от 18 до 57 лет с ИМТ более 27 кг/м². Диагностика МС проводилась согласно рекомендациям комитета экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III, 2001 г.). В исследование не включались пациенты, которые имели СД 2, неконтролируемую артериальную гипертензию, булимия, психические и тяжелые соматические заболевания. В течение 3 мес пациенты с МС получали редуксин по 10–15 мг/сут на фоне гипокалорийного питания с дефицитом калорий 500–600 ккал по сравнению с расчетным показателем суточной калорийности и увеличения физической активности. Все пациенты полностью завершили курс лечения редуксином.

На фоне комплексной терапии у всех больных МС наблюдалась положительная динамика антропометрических показателей. Уменьшение массы тела наблюдалось спустя одну неделю от начала лечения редуксином и продолжалось в течение всего периода лечения. У большинства больных МС снижение массы тела достигло клинически значимых величин. Через 12 нед терапии редуксином 50% пациентов достигли клинически значимого уменьшения массы тела (более 5% от исходного), а у 40% масса тела снизилась на 10% и более. Снижение массы тела сопровождалось закономерным уменьшением степени выраженности ожирения. Так, в начале исследования ожирение 1-й степени наблюдалось у 20% больных, 2-й степени – у 80% больных. В конце исследования частота избыточной массы тела у больных МС составила – 25%, ожирения 1-й степени – 35%, 2-й степени – 40%. За период наблюдения окружность талии уменьшилась не менее чем на 4 см у 80% больных, у 20% – на 10 см и более по сравнению с исходным показателем. Также отмечено уменьшение окружности бедер.

Среди пациентов, включенных в исследование, у половины отмечена артериальная гипертензия. На фоне лече-

ния редуксином не потребовалось как изменения суточных доз препаратов, так и схемы гипотензивной терапии. Исходные показатели САД и ДАД у больных с артериальной гипертензией составили соответственно: 140±8,6 мм рт. ст., 86,5±8,9 мм рт. ст. Через 12 нед терапии показатели САД и ДАД достоверно не изменились и составили 138±7,4 мм рт. ст., 84,8±6,0 мм рт. ст. Также не было отмечено достоверных изменений частоты сердечных сокращений.

Под влиянием редуксина снижение массы тела и висцеральной жировой ткани сопровождалось положительной динамикой уровней ряда сердечно-сосудистых факторов риска. Так, наблюдались достоверные антиатерогенные изменения липидного профиля крови: снизилась концентрация ОХ, ТГ на 16,6% и 17,2% соответственно. Одновременно возросла концентрация ХС ЛПВП на 9,3%. В результате среднее значение атерогенного показателя соотношения ТГ/ХС ЛПВП улучшилось на 35,7%. Максимальное уменьшение степени факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний было отмечено у пациентов с МС, которые снизили массу тела более чем на 10%.

Следует отметить, что на фоне терапии редуксином наблюдалось достоверное снижение уровня иммунореактивного инсулина, как базального (на 51,6%), так и стимулированного при стандартной нагрузке глюкозой (на 43,6%). Одновременно с этим у большинства больных отмечалось значимое улучшение чувствительности к инсулину. Так, снижение показателя НОМА зарегистрировано у 88% больных МС. У двух пациентов нормализовалась толерантность к глюкозе.

Кроме того, терапия редуксином сопровождалась снижением уровня мочевой кислоты, не достигшего, однако, уровня статистической значимости.

В целом анализ данных индивидуального дневника питания и мнения пациентов свидетельствует, что регулярный прием редуксина в дозе 10–15 мг позволяет легко и эффективно соблюдать рекомендации врача по гипокалорийному питанию. Переносимость препарата была хорошей, лишь у двух больных отмечалась сухость во рту, беспокоящая в течение первых 2 нед лечения.

Лечение препаратом редуксин иницируют с начальной дозы 10 мг, принимаемой однократно утром, не зависимо от приема пищи. В дальнейшем оценивается эффективность проводимой терапии, и, если не достигнуто снижение массы тела на 2 кг и более в течение 4 нед от начала лечения, то доза препарата увеличивается до 15 мг/сут. Считается, что снижение массы тела на 1% от исходной в первый месяц терапии, а также потеря массы тела более 4 кг за 3 мес лечения является хорошим предиктором дальнейшего эффективного снижения массы тела [2, 16]. Препарат в комплексе с диетой и физическими упражнениями разрешен для непрерывного применения в течение двух лет, также возможен и более короткий курс терапии сибутрамином (3–6 мес) [22].

Среди возможных нежелательных эффектов следует отметить учащение пульса на 4–8 уд./мин, незначительное повышение САД в среднем на 1–3 мм рт. ст., ДАД на

1,8–2,4 мм рт. ст. [3, 4, 29]. Увеличение ЧСС опосредовано периферическим эффектом блокады переносчика нейротрансмиттера норадреналина. Однако в большинстве случаев возможно повышение АД, обусловленное активностью норадреналина и не являющееся частым побочным действием препарата (<1,5%), нивелируется успешным снижением массы тела на фоне терапии редуксином [10, 22]. Рекомендуется в начале первого месяца терапии редуксином контролировать ЧСС, АД каждые 2 нед, а в дальнейшем один раз в 1–3 мес. Лечение препаратом необходимо прекратить, если ЧСС увеличилась на 10 и более ударов, а показатели САД и ДАД при двух последовательных визитах повысились на 10 мм рт. ст. На практике важно знать, комбинации сибутрамина с какими антигипертензивными препаратами наиболее эффективны и безопасны. Показано, что у пациентов с ожирением и АГ терапия сибутрамином эффективна в отношении снижения массы тела, когда целевые показатели АД достигаются и поддерживаются приемом ИАПФ и β -адреноблокаторами [23, 25]. Среди других возможных нежелательных эффектов терапии наиболее отмечаются головная боль, бессонница, запоры, сухость во рту [2].

В клинической практике препарат применяют с учетом возрастных ограничений (назначают лицам старше 18 лет). Редуксин противопоказан при неконтролируемой артериальной гипертензии ($\geq 145/90$ мм рт. ст.), тяжелой ИБС, нарушениях сердечного ритма, застойной сердечной недостаточности, эпилепсии, печеночной и почечной недостаточности, терапии ингибиторами МАО и антидепрессантами, глаукоме. Следует воздержаться от приема редуksiна во время беременности и лактации.

В заключение следует отметить, что, вызывая быстрое наступление чувства насыщения, увеличивая расходы энергии, терапия редуксином в дозе 10–15 мг/сут способствует снижению как общей массы тела, так и массы висцеральной жировой ткани и оказывает положительное влияние на известные факторы риска ССЗ. Удобство в применении, гибкость в титрации дозы, высокая эффективность и хорошая переносимость, а также способность препарата удерживать достигнутый результат в течение длительного времени позволяют рекомендовать редуксин для снижения массы тела у больных с ожирением, в том числе и с сопутствующими заболеваниями.

Литература

- Alberti G., Zimmet P., Shaw J. Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic: The International Diabetes Federation Consensus Workshop. // *Diabetes Care* 2004; 27: 1798-1811
- Arterburn D.E., Crane P.K., Veenstra D.L. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. // *Arch Intern Med.* 2004; 164 (9):994-1003
- Appolinario J.C., Bacaltchuk J., Sichieri R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. // *Archives of General Psychiatry.* 2003; 60(11):1109-16.
- Berkowitz R.I., Fujioka K., Daniels S.R. et al // Effects of sibutramine treatment in obese adolescents. // *Ann Int Med* 2006; 145:81-90
- Bjorntorp P. Obesity. // *Lancet.* 1997; 350:423-6.
- Calle E. E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M. J. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults // *N Engl J Med* 2003; 348 (17):1625-1638
- Cuellar G.E.M., Ruiz A.M., Monsalve M.C.R. et al. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg: a double-blind, placebo-controlled monotherapy clinical trial in a Hispanic population. // *Obes Res.* 2000; 8:71-82.
- Desideri G, De Simone M, Iughetti L. et al: Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. // *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90-6:3145-52
- Dujovne C.A., Zavoral J.H., Rowe E., Mendel C.M. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. // *Am Heart J* 2001; 142:489-497
- Faria A.N., Ribeiro Filho F.F., Lerario D.D. et al. // Effects of sibutramine on the treatment of obesity in patients with arterial hypertension. // *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78:172-180.
- Finer N., Bloom S.R., Frost G.S. 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(2):105-12
- Fujioka K., Seaton T.B., Rowe E. et al. Weight loss with sibutramine improves glycemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. // *Diabetes Obes Metab* 2000; 2:175-187.
- Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat, and metformin in the treatment of obesity. // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2002; 4: 49-55.
- Hainer V., Kabrnova K., Aldhoon B. et al. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibition and Eating Behavior. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1083(1): 252 - 269.
- 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; 25:496-501.
- Luque C.A., Rey J.A. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. // *Eur J Pharmacol* 2002; 440,119-128
- Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Body weight and mortality among women. // *N Engl J Med* 1995; 333:677-685
- McNulty S.J., Ur E., Williams G. Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. // *Diabetes Care.* 2003; 26:125-131
- McMahon F.G., Weinstein S.P., Rowe E. et al. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. // *J Hum Hypertens* 2002; 16: 5-11.
- Phelan S., Wadden T.F. Combining Behavioral and Pharmacological Treatments for Obesity. // *Obesity* 2002; 10(6): 560 - 574.
- Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. Obesity-associated hypertension // *Hypertension* 2005; 45: 9-14
- Smith I.G., Goulder M.A. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. // *J Fam Pract.* 2001; 50:505-12.
- Sramek J.J., Leibowitz M.T., Weinstein S.P. et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial. // *J Hum Hypertens* 2002; 16:13-19
- Tounian P., Aggoun Y., Dubern B., et al: Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. // *Lancet* 2001; 385:1400-04
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). // *Lancet* 1998; 352:837-853
- Van Gaal et al. *Endocrinologia Metabolismo & Nutricao.* Sep 2006; 15(5):270-Abst.CO 30
- Walsh KM, Leen E, Lean ME. The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. // *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders.* 1999; 23: 1009-1015.
- Wolf A.M., Colditz G.A. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. // *Obes Res.* 1998; 6:97-106.
- Wooltorton E. Obesity drug sibutramine (Meridia): hypertension and cardiac arrhythmias. // *CMAJ* 2002; 166 (10):1307-1308.
- Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Obesity. // *NEJM* 2002; 346:591-602.