

А.С. АМЕТОВ, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
последипломного образования» Минздрава России, Москва

ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ – ПУТЬ БОРЬБЫ С ЭПИДЕМИЕЙ DIABETUS MELLITUS

Распространенность избыточной массы тела и ожирения неуклонно растет – в настоящее время с этой проблемой сталкиваются как в высокоразвитых странах, так и в странах со средним и даже низким уровнем дохода на душу населения [1, 2]. По данным ВОЗ, в 2008 г. более 1,7 млрд взрослого населения в возрасте 20 лет и старше страдали от избыточного веса, из них свыше 500 млн имели ожирение [3]. В 2010 г. более 40 млн детей в возрасте до 5 лет страдали от избыточного веса. К 2025 г., по прогнозам экспертов ВОЗ, количество лиц с ожирением увеличится практически в два раза [3]. Высокие темпы роста и широкая распространенность данного заболевания позволили назвать ожирение новой «неинфекционной эпидемией».

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность

В России уже сейчас распространенность избыточной массы тела/ожирения составляет 46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин [4]. Эта цифра неуклонно растет, и сегодня по распространенности ожирения мы приближаемся к лидерам печального рейтинга, в частности к США. Стремительное распространение ожирения способствует нарастанию заболеваемости сахарным диабетом 2 типа. По данным экспертов IDF, в 2011 г. данным заболеванием страдали 366 млн человек, 4,6 млн умерли от ассоциированных заболеваний, 465 млрд долл. затрачено на здравоохранение в этой сфере [5]. По различным данным, 80–85% больных сахарным диабетом имеют ожирение [6]. В нескольких исследованиях было показано, что взаимосвязь между ожирением и инсулиннезависимым сахарным диабетом более выражена у людей с абдоминальным и висцеральным ожирением по сравнению с периферическим ожирением [4].

Нарушения углеводного и жирового обмена изучаются в течение многих десятилетий, однако только в последние годы ученые приблизились к пониманию взаимосвязи между ожирением и сахарным диабетом. Патогенетической основой может являться

механизм липотоксичности [4]. Впервые данный термин был предложен R. Unger в 2003 г. для описания токсичных эффектов свободных жирных кислот (СЖК) в тканях, участвующих в метаболизме глюкозы [7]. В исследованиях *in vitro* хроническое повышение СЖК (преимущественно пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот) приводило к ингибированию глюкозостимулированной секреции инсулина, потере чувствительности β -клеток и последующему их апоптозу, а также развитию инсулинорезистентности в печени и мышцах.

В настоящее время предполагается, что избыточное накопление СЖК в нежировых тканях является основной причиной развития метаболического синдрома. В условиях повышенного поступления в организм пищи, насыщенной жирами и углеводами, стимулируется секреция инсулина, который в свою очередь активирует липогенез и отложение СЖК в жировой ткани. Однако имеется генетически детерминированный предел способности накапливать липиды, и, когда объем жировой ткани достигает максимума, избыток СЖК начинает поступать в печень и мышцы, запуская различные патогенетические механизмы. Инсулинорезистентность, обычно рассматриваемая в качестве этиологического фактора нарушений углеводного обмена, может являться вторичным компенсаторным изменением

в органах и тканях, необходимым для ограничения поступления энергетического субстрата в клетку, насыщенную СЖК. В данной модели развития событий липотоксичность выступает центральным механизмом, запускающим нарушение углеводного и жирового обмена.

Под воздействием СЖК в жировой ткани образуются более крупные адипоциты, резистентные к действию инсулина, инициируется процесс местного воспаления, увеличивается секреция провоспалительных цитокинов, что способствует развитию нечувствительных жировых клеток. У лиц с ожирением адипоциты секретируют относительно большое количество фактора некроза опухоли альфа. Показано, что фактор некроза опухоли альфа нарушает передачу сигнала инсулина в мышечной и жировой ткани и тем самым может способствовать развитию инсулинорезистентности.

При изучении влияния СЖК на β -клетку было выявлено несколько патологических механизмов. Так, воздействие высокого уровня СЖК на культуру β -клеток и изолированные островки приводит к потере первой фазы глюкозостимулированной секреции инсулина (ГССИ), ингибированию экспрессии гена инсулина, ускорению апоптоза в β -клетках, повышению синтеза церамидов и активации оксидативного стресса. Таким образом, влияние СЖК на поджелудочную железу, вероятно, является одним из основных факторов нарастающего снижения массы β -клеток и прогрессии сахарного диабета 2 типа.

Свободные жирные кислоты блокируют ингибирующий эффект инсулина на глюконеогенез в печени, что сопровождается увеличением продукции глюкозы и развитием гипергликемии. Кроме того, повышение уровня свободных жирных кислот замедляет метаболизм инсулина в печени, что способствует развитию гиперинсулинемии. Повышение в плазме СЖК вызывает инсулинорезистентность в печени путем ингибирования трансдукции сигнала инсулина. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа увеличения концентрации в плазме СЖК сопровождаются повышением плазменного уровня глюкозы и чувствительности печени к активации гликогенолиза. Дополнительным негативным эффектом

СЖК в печени является активация апоптоза гепатоцитов, что способствует развитию стеатогепатоза. Гибель гепатоцитов и насыщение печени липидами лежит в основе развития инсулинорезистентности, а нарушение механизмов глюконеогенеза и гликогенолиза способствует развитию гипергликемии.

■ В исследованиях *in vitro* хроническое повышение СЖК (преимущественно пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот) приводило к ингибированию глюкозостимулированной секреции инсулина, потере чувствительности β -клеток к последующему их апоптозу, а также развитию инсулинорезистентности в печени и мышцах

Кроме того, предполагается, что, кроме воздействия на печень, СЖК ингибируют сигналы инсулина в мышечной ткани. Повышенные концентрации СЖК могут вызвать резистентность к инсулину в мышцах с помощью нескольких механизмов, связанных с изменениями в различных внутриклеточных сигнальных молекулах, которые оказывают ингибирующее действие на систему сигнализации инсулина, транспорт глюкозы, фосфорилирование глюкозы и гликогенсинтазы.

СЖК оказывают токсичное влияние на основные органы и ткани, вовлеченные в нарушение углеводного обмена, вызывая развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток. У большинства пациентов с ожирением механизм липотоксичности включается уже с ранних этапов развития заболевания и играет важную роль в патогенезе нарушения углеводного обмена. Подчеркивая ключевую роль висцерального ожирения и липотоксичности в развитии сахарного диабета 2 типа, возможно использовать термин *diabetes mellitus*. Для предотвращения распространения этой инфекционной эпидемии требуется разработка и внедрение общенациональных программ по снижению и контролю массы тела. Этим целям как нельзя более полно отвечает формат Всероссийской наблюдательной программы «Весна».

Таблица 1. Пищевое поведение наблюдавшихся

	До начала участия в наблюдательной программе	После 6-месячной терапии препаратом Редуксин
Нет чувства голода (параметр расценивать как испытывают контролируемое чувство голода)	5%	77%
Испытывают чувство голода несколько раз в день	53%	22%
Испытывают чувство голода постоянно	42%	1%

Мультицентровая фармакоэпидемиологическая программа «Весна» проходила в условиях повседневной отечественной медицинской практики лечения ожирения, т. е. применялись только рутинные методы обследования пациентов. Препарат Редуксин назначался только в соответствии с инструкцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В программе приняли участие 1 520 врачей различных специальностей: эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи, гинекологи, неврологи и кардиологи из 52 городов России – от южных регионов до Сибири.

В программе «Весна» были поставлены следующие цели: мониторинг безопасности 6-месячного применения Редуксина в рутинной клинической практике, а также оценка влияния 6-месячной терапии Редуксином на состояние здоровья и качество жизни пациентов, получавших сибутрамин в ходе первичных и повторных курсов медикаментозной терапии алиментарного ожирения.

В наблюдательную программу были включены мужчины и женщины от 18 до 60 лет с диагнозом «алиментарное ожирение», как принимавшие, так и не принимавшие ранее сибутрамин. Некоторые из них ранее получали другие виды терапии по поводу ожирения или принимали процедуры, направленные на снижение веса. Требовалось получение письменного информированного согласия пациента на предоставление персональных данных.

В программу не включались пациенты, имевшие противопоказания и ограничения к применению Редуксина согласно инструкции по медицинскому применению препарата, пациенты, принимавшие участие в других клинических исследованиях ЛП за 30 дней до включения в программу «Весна», паци-

енты, неспособные выполнять рутинные визиты к врачу в течение 6 месяцев, а также пациенты, принимавшие препараты, содержащие сибутрамин, более 6 месяцев перед включением в программу, пациенты с плохой переносимостью сибутрамина в суточной дозе 10 мг или принимавшие более 15 мг сибутрамина в сутки в анамнезе.

Эффективность препарата Редуксин оценивалась по динамике индекса массы тела (ИМТ), антропометрических показателей (масса тела; окружность талии) и пищевого поведения.

Препарат применялся согласно инструкции в суточной дозе 10–15 мг.

Для контроля безопасности препарата Редуксин и влияния на сердечно-сосудистую систему регулярно измерялось артериальное давление и частота сердечных сокращений. Проводилась оценка лабораторных показателей в динамике (липидограмма плазмы крови; уровень глюкозы в плазме крови; общий билирубин, общий белок, АЛТ, АСТ), регистрировалась частота возникновения и тип нежелательных явлений, а также оценка качества жизни и субъективного самочувствия пациентов.

В программу «Весна» планировалось включение более 10 тыс. пациентов, набор пациентов проводился в течение года. Планируемая длительность лечения Редуксином – 6 месяцев у каждого пациента.

При статистической обработке полученных данных использовались следующие методы: для показателей эффективности и безопасности статистическая значимость изменений тестировалась с помощью непараметрического подхода – критерия знаковых рангов Уилкоксона. Для оценки относительных изменений лабораторных показателей: параметрический подход – одновыборочный критерий Стьюдента. Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) устанавливался на

уровне 5% для всех сравнений. Все данные представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Итоговое количество и исходные характеристики пациентов

За год в программу «Весна» было включено 34 719 пациентов из 52 городов России. Наибольшее количество пациентов – 43% – проживали в Москве и Московской области.

Все пациенты соответствовали критериям включения. Женщин было 56,9% (18 679), мужчин – 43,1% (14 149). Средний возраст пациентов 40,17 $\pm$ 11,4 года.

Исходные характеристики популяции наблюдения: ИМТ 34,60 $\pm$ 4,76 (25,00–64,81), масса тела 95,79 $\pm$ 14,88 кг (60,00–210,00 кг), окружность талии 103,83 $\pm$ 14,43 см (60,00–190,00 см).

28,6% пациентов, принимавших участие в программе, имели сопутствующие заболевания: кон-

тролируемая артериальная гипертензия – 8,6%, другие сердечно-сосудистые заболевания – 1,1%, сахарный диабет – 11,4%, у 6,1% пациентов были выявлены сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта. У 71,4% пациентов не было зарегистрировано сопутствующих заболеваний.

Приверженность наблюдению и лечению по программе «Весна» составила 90,7% из числа всех пациентов. Общая длительность приема препарата Редуксин для одного пациента составляла около 6 месяцев.

Динамика ИМТ, окружности талии, массы тела, пищевого поведения

До начала лечения преобладала группа с ИМТ 30–34,9 – (47,0%), после 6 месяцев терапии препаратом Редуксин наиболее многочисленной стала группа с ИМТ 25–29,9 (48%). То есть «Весна» позволила снять диагноз «ожирение» у 14 444 больных (44% наблюдаемых пациентов), 3 808 больным (11,6% наблюдаемых пациентов) – достичь своего идеального веса, 14 576 больным (44,4% наблюдае-

Редуксин® МЫ УЖЕ ЗАБРАЛИ 400 ТОНН ЛИШНЕГО ВЕСА



129090, Проспект Мира, д.13 кор.1, оф.106 Тел. +7(495) 640 25 28 Факс +7(495) 640 25 27

PROMOMED

мых пациентов) – добиться целевого снижения веса на 10–14%.

После 6-месячной терапии уменьшение окружности талии составило 10,4%, уменьшение массы тела составило 14,3%, что в абсолютных цифрах составило 10,87 см и 13,7 кг. соответственно. Эти данные можно интерпретировать как свидетельство снижения количества висцерального жира, а следовательно, выраженности инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

При условном делении всех пациентов на группы по пищевому поведению, наблюдающихся у врача в течение программы, зарегистрировано значительное изменение численности каждой группы.

Динамика изменения дозы препарата Редуксин

Во время проведения наблюдательной программы начальной дозой для 89,7% наблюдавшихся пациентов стала доза 10 мг, количество пациентов, которые нуждались в повышении дозы с 10 мг на 15 мг в ходе 6-месячной терапии, составило 71,4% (21 269).

Начальная доза 15 мг была использована для применения у 2 533 (7,7%) пациентов. Количество пациентов, которым доза была понижена с 15 мг до 10 мг, составило 3% (920).

Количество пациентов, для которых подобранная изначально доза не нуждалась в последующей коррекции, составило 6 643 (22,3%).

Оценка влияния на лабораторные показатели

Имелось благоприятное изменение показателей липидограммы, увеличение антиатерогенных липопротеидов ЛПВП на 15%, снижение триглицеридов и ЛПНП на 14% и общего холестерина на 13%.

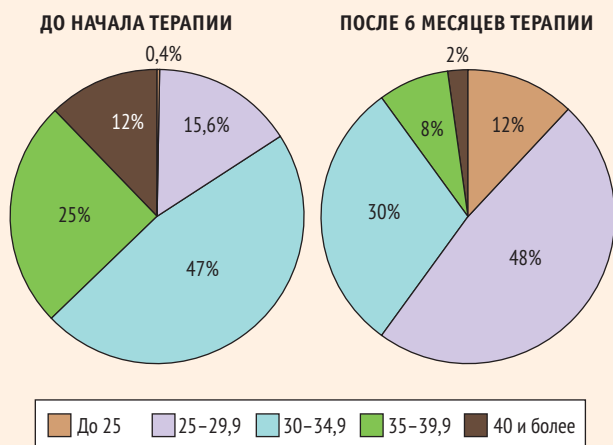
Безопасность Редуксина

При оценке динамики показателей сердечно-сосудистой деятельности (артериальное давление и частота сердечных сокращений) было зарегистрировано снижение систолического артериального давления (САД) в среднем на 3,78 мм рт. ст., снижение диастолического артериального давления (ДАД) в среднем на 2,75 мм рт. ст., снижение частоты сердечных сокращений составило в среднем 3 удара в минуту.

Общее количество пациентов, имевших нежелательные явления, составило 921 человек (2,8%). Серьезных нежелательных явлений выявлено не было. Среди более частых нежелательных явлений у 10% пациентов были жалобы на сухость во рту, у 9% запоры и у 9% головная боль, у 8% нарушения сна. 29% нежелательных явлений составили прочие единичные нежелательные явления, расцененные врачом как не связанные с приемом препарата Редуксин. Как правило, нежелательные явления были выражены в слабой степени и уменьшались по мере продолжения приема препарата. У подавляющего большинства больных не потребовалось отмены препарата из-за нежелательных явлений.

Досрочно завершили участие в программе 281 пациент по различным причинам: нежелательные явления – 0,83%, из-за недостаточной эффективности 0,21%, отказа от лечения по другим причинам,

Рисунок 1. Структура распределения ИМТ среди пациентов до лечения и после 6 месяцев терапии



например из-за высокой стоимости препарата – 0,02%, планируемой беременности – 0,08%.

ВЫВОДЫ

■ Программа «Весна» позволила 44% пациентов избавиться от диагноза «ожирение».

■ Программа «Весна» продемонстрировала положительное влияние 6-месячной терапии Редуксином на основные параметры липидного обмена и гликемического контроля.

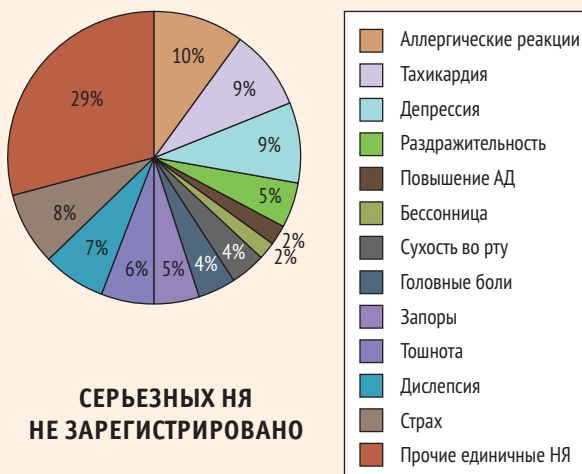
■ 6-месячный контроль потребления пищи при приеме Редуксина позволил пациентам выработать правильные привычки питания и снизить калорийность суточного рациона.

■ Программа «Весна» подтвердила благоприятный профиль безопасности Редуксина – частота возникновения нежелательных явлений составила 2,8%.

Наблюдательная программа «Весна» во многом содействовала внедрению практики рациональной терапии лекарственными препаратами, содержащими сибутрамин, в России. Контроль обоснованности назначения препарата врачами, необходимость систематической оценки состояния пациента в процессе лечения способствовали профилактике целого ряда осложнений фармакотерапии ожирения (злоупотребление препаратом, необоснованное назначение и др.). Программа стала первым серьезным шагом по управлению и профилактике рисков применения ЛП для лечения ожирения и избыточной массы тела. Обучение и постоянный контакт со специалистами здравоохранения, активный мониторинг безопасности, пострегистрационные исследования являются неотъемлемыми требованиями вывода на рынок новых ЛС в США и Европе.

В текущем году компания «Промомед» продолжила практику наблюдательных программ и, совместно с ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ начала широкомасштабную Всероссийскую наблюдательную неин-

Рисунок 2. Безопасность Редуксина



тервенционную Программу мониторинга безопасности применения препарата Редуксин (сибутрамин + МКЦ) для снижения веса при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической практике (ПримаВера). Цель программы – мониторинг эффективности и безопасности терапии Редуксином®, а также содействие внедрению рациональных подходов терапии ожирения. Таким образом, создается прекрасная практика преемственности или эстафетности в проведении программ по профилактике и управлению рисками терапии препаратами сибутрамина. Важным компонентом программы ПримаВера является образовательный модуль, нацеленный на формирование навыков обоснованного назначения ЛП для лечения ожирения, а также эффективного контроля состояния пациентов, получающих данную терапию. Проведение подобных программ с последующим распространением практики лечения ожирения позволит не только улучшить качество жизни больных с избыточным весом, но и предотвратит надвигающуюся на Российскую Федерацию эпидемию Diabetes mellitus.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.