

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИБУТРАМИНА (МЕРИДИА) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Профессор Б.Н. МАНЬКОВСКИЙ

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

Рассмотрены современные представления о частоте и механизмах развития метаболического синдрома. Описаны подходы к его лечению с акцентом на лечении ожирения. Приведены результаты современных клинических исследований и собственные данные об эффективности сибутрамина в лечении ожирения и метаболического синдрома.

В последние годы отмечается неуклонное увеличение числа лиц, страдающих ожирением и сахарным диабетом II типа, что позволило говорить о «глобальной эпидемии ожирения и сахарного диабета». Действительно, как было показано в крупных клинико-эпидемиологических исследованиях, проведенных в США за последние годы, ожирение отмечается у каждого четвертого жителя этой страны, что обуславливает 300 тыс. преждевременных смертей ежегодно и экономические потери, составляющие 117 млрд долл. в год (по данным за 2000 г.) [1]. При этом на основании анализа полученных данных указывается, что значение ожирения как фактора риска преждевременной инвалидности и смертности вышло на второе место среди всех возможных предотвратимых патогенных факторов и вплотную приблизилось к такому установленному фактору повышенной заболеваемости и смертности, как курение.

Увеличение частоты ожирения прямо коррелирует с ростом заболеваемости и распространенности сахарного диабета II типа. В 2000 г. в мире насчитывалось более 171 млн больных диабетом, а к 2030 г. их число составит более 365 млн. В то время как прогнозируемый рост народонаселения за этот период составит 37%, распространенность диабета возрастет на 114% [2]. Этот рост заболеваемости диабетом затрагивает как развитые, так и развивающиеся страны.

Предполагается, что в основе эпидемии диабета лежат изменения образа жизни, характера питания, предрасполагающие, прежде всего, к увеличению массы тела, а вследствие этого часто и к нарушению углеводного обмена. С другой стороны, в последние годы в клиническую практику была введена концепция метаболического синдрома (называемого также синдромом X, дисметаболический синдром X), предложенная американским ученым G. Reaven [3]. Согласно этой концепции метаболический синдром включает в себя комплекс патологических состояний, таких как сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия (преимущественно возрастание содержания триглицеридов в плазме крови и снижение уровня липопротеидов высокой плотности), абдоминальное ожирение.

В последние годы было показано, что для метаболического синдрома характерны и такие патологи-

ческие феномены, как усиление протромботического потенциала крови, эндотелиальная дисфункция, активация неспецифического генерализованного воспаления, жировая дистрофия печени, повышение содержания мочевой кислоты в крови. Предложены диагностические критерии синдрома, и в настоящее время в ряде стран диагноз метаболический синдром имеет соответствующую рубрикацию в классификации болезней [4]. Установлено, что метаболический синдром представляет собой весьма распространенное заболевание. Так, в США его частота составила 24% [5], т. е. метаболический синдром отмечается у 47 млн жителей этой страны, из которых у 10–15 млн был диагностирован и сахарный диабет II типа. При этом выявлена четкая взаимосвязь между распространенностью метаболического синдрома и ожирением — данный синдром был обнаружен у 6,2; 28,1 и 50,0% женщин и у 4,6; 22,4 и 59,6% мужчин среди лиц с нормальной, избыточной массой тела и ожирением соответственно [5]. Вызывают тревогу также данные о том, что метаболический синдром часто встречается у подростков — им страдают 910 тыс. молодых людей в США [6].

Считается, что в основе развития метаболического синдрома у лиц с ожирением лежит избыточная продукция свободных жирных кислот висцеральными жировыми клетками, что, в свою очередь, ведет к формированию дислипидемии (прежде всего, способствуя повышению содержания в крови уровня триглицеридов и снижению холестерина липопротеидов высокой плотности), артериальной гипертензии и инсулинорезистентности. Последняя приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, а при «срыве компенсации» происходит повышение содержания глюкозы в крови и развивается сахарный диабет II типа [7]. Висцеральные жировые клетки продуцируют также такие биологически активные вещества, как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, тканевой активатор плазминогена-1 и другие факторы, которые способствуют усилению инсулинорезистентности, гиперкоагуляции, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [8]. В свою очередь, усиленная продукция провоспалительных цитокинов приводит к повышению выработки С-реактивного белка в печени, приводя тем самым к активации неспецифического генерализованного

воспаления, которое является, по современным представлениям, важнейшим фактором развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и сердечно-сосудистых заболеваний.

В ряде исследований установлена положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием С-реактивного белка в крови и индексом массы тела, окружностью талии и другими проявлениями метаболического синдрома [9]. Важное значение метаболического синдрома определяется тем фактом, что у лиц, у которых имеются признаки этого синдрома, значительно повышен риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с людьми, у которых не отмечается метаболического синдрома [10].

В последние годы было установлено, что так называемое центральное ожирение, т. е. отложение жировой ткани в области передней брюшной стенки, характеризующееся измерением объема талии, представляет собой более важный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома, чем степень ожирения в целом. Исходя из этих данных, в недавно пересмотренных критериях диагностики метаболического синдрома указывается, что наличие центрального ожирения (объем талии более 94 см у мужчин и 80 см у женщин) является обязательным диагностическим критерием, только при наличии которого и двух других дополнительных (гипертриглицеридемия, снижение содержания холестерина высокой плотности, артериальная гипертензия, гипергликемия) можно установить диагноз метаболического синдрома (IDF Consensus, 2005, неопубликованные данные).

Наряду со значением ожирения в развитии метаболического синдрома доказана тесная взаимосвязь увеличения массы тела с формированием таких патологических состояний, как остановка дыхания во сне (апноэ сна), остеоартрит, онкологические и другие серьезные заболевания [11].

Исходя из данных о тесной, по всей видимости, причинно-следственной связи между ожирением (особенно висцеральным, центральным ожирением) и метаболическим синдромом, следует считать обоснованной рекомендацию снижения массы тела у таких пациентов. Действительно, именно модификация образа жизни, расширение физической активности, направленные на снижение массы тела, являются краеугольным камнем терапии лиц, страдающих метаболическим синдромом, и представляют собой этиотропную терапию. Важной и реальной целью при этом является снижение массы тела на 5–10% от исходной, причем скорость ее уменьшения не должна превышать 1 кг в неделю. Вместе с тем достижение этой цели остается очень сложной и в ряде случаев нереализуемой задачей.

Показано, что снижение массы тела приводит к значительному уменьшению выраженности проявлений метаболического синдрома [12]. Очень интересными, на наш взгляд, являются результаты исследований, в которых было показано, что снижение массы тела у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе приводит к существенному уменьшению риска развития сахарного диабета II типа. Так, уменьшение мас-

сы тела на 7% (в исследовании, проведенном в США) и на 5% (в исследовании, завершеном в Финляндии) способствовало снижению заболеваемости явным сахарным диабетом II типа на 58% по сравнению с группой лиц, которым не проводилась модификация образа жизни [13, 14]. Подобным образом снижение массы тела на 4,5 кг или более в течение 6 мес вело к уменьшению риска развития артериальной гипертензии на 65% у лиц с исходно отмечавшейся прегипертензией в исследовании ТОНР-II [15].

Таким образом, умеренное снижение массы тела — на 5–10% от исходной — сопровождается существенным уменьшением выраженности метаболического синдрома, сердечно-сосудистых факторов риска. Следует, однако, отметить, что в приведенных выше исследованиях, в которых акцент делался на модификации образа жизни, только небольшая часть включенных в исследование лиц смогла достичь необходимого снижения веса и поддерживать это снижение в течение длительного времени, что диктует необходимость разработки новых, прежде всего фармакологических, методов лечения пациентов, страдающих ожирением [16].

В связи с указанными трудностями в снижении массы тела у лиц с ожирением и метаболическим синдромом важное значение приобретают фармакологические подходы к лечению, направленные на потерю веса. В этом плане следует отметить, что, несмотря на большое количество различных «магических» средств, предлагаемых для лечения ожирения, в терапевтическом арсенале врачей имеется только несколько лекарственных препаратов, прошедших соответствующие клинические исследования и зарегистрированных в качестве средств для лечения ожирения. Одним из таких препаратов является сибутрамин (меридиа), внедренный в клиническую практику в последние годы. Сибутрамин имеет двойной механизм действия. Препарат воздействует на норадренэргические и серотонинэргические системы гипоталамуса, ингибируя обратный захват как серотонина, так и норадреналина, продуцируемых нейронами гипоталамуса, что приводит к усилению действия этих нейротрансмиттеров на постсинаптические нейроны.

Этот механизм действия отличает сибутрамин от ранее применявшихся средств для лечения центрального действия (фенфлурамин, фентермин, дексамфетамин), которые стимулировали высвобождение указанных нейротрансмиттеров, что вело к истощению их содержания в пресинапсах и, соответственно, возможной нейротоксичности. В то же время при назначении сибутрамина не происходит истощения запаса серотонина и норадреналина. Такое фармакологическое воздействие приводит к более раннему появлению у лиц, принимающих сибутрамин, чувства насыщения, что, естественно, способствует уменьшению количества и энергетической емкости потребляемой пищи. Это представляется особенно важным, поскольку у лиц, страдающих ожирением, нарушено пищевое поведение и большие не могут ограничить количество пищи самостоятельно. С другой стороны, сибутрамин обладает вторым механизмом действия — благодаря усилению термогенеза в результате приема препарата также

происходит снижение веса и, кроме того, уровень обмена веществ снижается нерезко (как это обычно происходит при снижении массы тела), что способствует поддержанию достигнутого снижения массы тела и препятствует повторному ее набору [17].

Это соображение представляется весьма важным, поскольку в клинической практике основной проблемой часто является не снижение массы тела, а поддержание достигнутого эффекта. В клинических исследованиях было показано, что применение сибутрамина в дополнение к диетотерапии приводит к снижению массы тела более чем на 5% от исходной у 2/3 пациентов и более чем на 10% от исходного уровня у одной трети лиц [18]. При этом показано, что снижение веса в течение первого месяца лечения было основным прогностическим фактором успеха лечения. Наряду со снижением массы тела на фоне лечения сибутрамином отмечалось уменьшение выраженности основных проявлений метаболического синдрома — уменьшалось количество висцерального жира, снижались уровень триглицеридов, мочевой кислоты в крови, возрастало содержание холестерина липопротеидов высокой плотности. У больных сахарным диабетом II типа снижалось содержание гликозилированного гемоглобина, т. е. улучшалась компенсация заболевания.

Важным является вопрос о безопасности назначения сибутрамина при лечении ожирения. Фармакологический механизм действия препарата приводит к активации симпатической нервной системы, что может вызвать увеличение частоты сердечных сокращений и повышение артериального давления. Действительно, при лечении сибутрамином отмечается некоторое — на 3–7 ударов в минуту — увеличение ЧСС, что не является клинически значимым у лиц без нарушений сердечного ритма и исходной тахикардии. Влияние препарата на АД выражено в меньшей степени, поскольку снижение массы тела само по себе приводит к его уменьшению и нивелирует тем самым возможное гипертензивное воздействие сибутрамина. Так, при приеме препарата в дозе 10 мг в сутки не отмечается изменений АД, а при назначении дозы 15 мг

в сутки среднее увеличение давления составляет 1 мм. При этом важно отметить, что некоторое повышение АД отмечается у лиц с исходно нормальным давлением, а у больных с гипертонией в процессе лечения, напротив, происходит даже снижение величины систолического и диастолического давления [19]. Согласно рекомендациям не следует назначать препарат больным с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, тахикардией, аритмией и цереброваскулярными заболеваниями.

Нами проведено исследование эффективности назначения сибутрамина (меридиа) в дополнение к диетотерапии у 25 больных с метаболическим синдромом и ожирением в возрасте 35–65 лет, как болеющих, так и не болеющих сахарным диабетом. Препарат назначался в дозе 10–15 мг один раз в сутки в течение 3 мес. При этом оценивалась его эффективность в плане снижения массы тела, уменьшения окружности талии, индекса массы тела, определялись также ЧСС и уровень АД. Нами отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие выраженных побочных эффектов. В результате проведенного лечения выявлено выраженное уменьшение индекса массы тела — с $44,4 \pm 1,94$ до $39,6 \pm 1,41$ кг/м², уменьшение окружности талии — с $138,8 \pm 10,82$ до $121,6 \pm 8,62$ см, что сопровождалось снижением уровня гликемии как натощак, так и пострандиальной. При этом не было отмечено достоверных изменений ЧСС, а показатели систолического и диастолического АД в процессе лечения снизились, составив соответственно до и после лечения $147,0 \pm 10,44$ и $128,0 \pm 2,55$; $94,0 \pm 4,85$ и $80,0 \pm 3,16$ мм рт. ст.

Таким образом, лечение метаболического синдрома должно быть направлено на модификацию образа жизни и снижение массы тела пациентов, для достижения чего следует применять как диетотерапию, расширение физической активности, так и фармакологические методы. При этом, по данным литературы и результатам наших собственных наблюдений, одним из наиболее эффективных лечебных подходов в лечении ожирения является назначение сибутрамина (меридиа).

Литература

1. US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General. The Surgeon General's Call to Action to Prevent and Decrease Overweight and Obesity.— Rockville, Md: US Department of Health and Human Services, 2001.
2. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green et al. // *Diabet. Care.*— 2004.— Vol. 27.— P. 1047–1053.
3. *Reaven G.M.* Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease // *Diabet.*— 1988.— Vol. 37.— P. 1595–1607.
4. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.*— 2001.— Vol. 285.— P. 2486–2497.
5. *Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Ibid.*— 2002.— Vol. 287.— P. 356–359.
6. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 / S. Cook, M. Weitzman, P. Auinger et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2003.— Vol. 157.— P. 821–827.
7. *Reaven G.M.* Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease: syndrome X revisited // *Handbook of Physiology* / L.S. Jefferson, A.D. Cherrington (eds.).— Oxford: Oxford University Press, 2001.— Vol. 5.— P. 1169–1197.
8. *Ford E.S.* The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Atherosclerosis.*— 2003.— Vol. 168.— P. 351–358.
9. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis

- Study (IRAS) / A. Festa, R.Jr. D'Agostino, G. Howard et al. // *Circulation*.— 2000.— Vol. 102.— P. 42–47.
10. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi et al. // *Diabet. Care*.— 2001.— Vol. 24.— P. 683–689.
11. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study / D.T. Felson, J.J. Andersson, A. Naimark et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1988.— Vol. 109.— P. 18–24.
12. Impact of weight loss on the metabolic syndrome / C.C. Case, P.H. Jones, K. Nelson et al. // *Diabet. Obes. Metab.*— 2002.— Vol. 4.— P. 407–414.
13. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / W.C. Knowler, E. Barrett-Connor, S.E. Fowler et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 346.— P. 393–403.
14. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance / J. Tuomi-lehto, J. Lindstrom, J.G. Eriksson et al. // *Ibid.*— 2001.— Vol. 344.— P. 1343–1350.
15. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II / V.J. Stevens, E. Obarzanek, N.R. Cook et al. // *Ann. Intern. Med.*— 2001.— Vol. 134.— P. 1–11.
16. *Vidal J.* Updated review on the benefits of weight loss // *Int. J. Obesity*.— 2002.— Vol. 26, suppl. 4.— P. S25–S28.
17. *Finer N.* Sibutramine: its mode of action and efficacy // *Ibid.*— P. S29–S33.
18. For the STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial / W.P. James, A. Astrup, N. Finer et al. // *Lancet*.— 2000.— Vol. 356.— P. 2119–2125.
19. *Sharma A.M.* Sibutramine in overweight/obese hypertensive patients // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*— 2001.— Vol. 24, suppl. 4.— P. S20–S23.

Поступила 27.04.2005.

THE USE OF SIBUTRAMINE (MERIDIN) IN COMPLEX TREATMENT OF THE PATIENTS WITH OBESITY, DIABETES MELLITUS, AND METABOLIC SYNDROME

B.N. Mankovsky

Summary

Current ideas about the incidence and mechanisms of development of metabolic syndrome are discussed. The approaches to the treatments with primary obesity treatment are described. The findings of modern clinical trials and the original data about the efficacy of sibutramine in treatment of obesity and metabolic syndrome are reported.