

Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике

Романцова Т.И.*

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова МЗ РФ, кафедра эндокринологии лечебного факультета (ректор – член-корр. РАН, профессор, д.м.н. П.В. Глыбочко)

В мае 2015 г. в Дублине состоялся 17-й Европейский конгресс по эндокринологии. В рамках секции «Ожирение» были представлены предварительные результаты наблюдательной программы «ПримаВера» в виде устного доклада. Данная статья представляет собой краткий обзор литературы, отражающий вопросы механизма действия, эффективности и безопасности сибутрамина, а также включает расширенный вариант основных положений доклада.

Ключевые слова: ожирение, энергетический баланс, регуляция аппетита, моноамины, сибутрамин, Редуксин.

Sibutramine: efficacy and safety of prescribing in routine clinical practice

Romantsova T. I.*

I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Trubetskaya st., 8/2, Moscow, Russia, 119992

The 17th European Congress of endocrinology was held in Dublin in May 2015. Within the section «Obesity» the preliminary results of the observational program "PRIMAVERA" in the form of an oral report were presented. This article presents a brief review of the literature, reflecting the issues of mechanism of action, efficacy and safety of sibutramine and also includes an extended version of the main provisions of the report.

Keywords: obesity, energy balance, appetite regulation, monoamines, sibutramine, Reduxin.

*Автор для переписки/Correspondence author – romantsovatiana@rambler.ru

DOI: 10.14341/ОМЕТ2015318-24

В настоящее время в мире 2,1 млрд человек имеют избыточную массу тела и ожирение, в том числе 671 млн – непосредственно ожирение. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения планеты составляет 37%, у детей – 14%. За последние три десятилетия распространенность ожирения в целом возросла на 27,5% у взрослых, на 47,1% – у детей. Среди экономически развитых государств лидером являются США: избыточный вес наблюдается у 67,4% жителей (160 млн человек); треть населения (78 млн) страдают ожирением. Среди стран Евросоюза лидирующую позицию занимает Великобритания: индекс массы тела (ИМТ), превышающий нормальные значения, имеют 63,6% населения страны (31 млн), ожирение – 25,8% (13 млн).

С учетом численности населения, в Российской Федерации количество пациентов вдвое больше, чем в Великобритании: распространенность избытка веса составляет 59,2% (68 млн), непосредственно ожирения – 24,1% (28 млн) [1].

Темпы распространения ожирения во всех странах сопоставимы с эпидемией, тем не менее, выбор препаратов для лечения ожирения крайне ограничен, разработка новых лекарственных средств продвигается медленно. В первую очередь, это обусловлено

не столько трудностями в создании эффективного препарата для снижения массы тела, сколько сложностями в гарантии его безопасности.

Центральная нервная система получает информацию о состоянии энергетического статуса организма от периферических органов с помощью метаболических, эндокринных и нейрональных сигналов. На основании анализа поступившей информации формируются адекватные реакции, направленные на обеспечение долгосрочного контроля (поддержание массы тела) и краткосрочного контроля (инициация, продолжение либо прекращение приема пищи) гомеостаза [2–5]. В реализации гомеостатических механизмов участвуют прежде всего гипоталамус и ствол, эти регионы мозга взаимодействуют с кортико-лимбическими структурами, обеспечивающими гедонистический (когнитивный, мотивационный и эмоциональный) контроль пищевого поведения (система награды, reward system). У человека церебральная система награды включает несколько отделов неокортекса (орбитофронтальная кора, островковая доля коры, поясная извилина), старую лимбическую кору (гиппокамп, миндалина), полосатое тело (прилежащие ядра, бледный шар), гипоталамус (латеральная и перифорникальная зоны), вентральную тегментальную область [6–8].

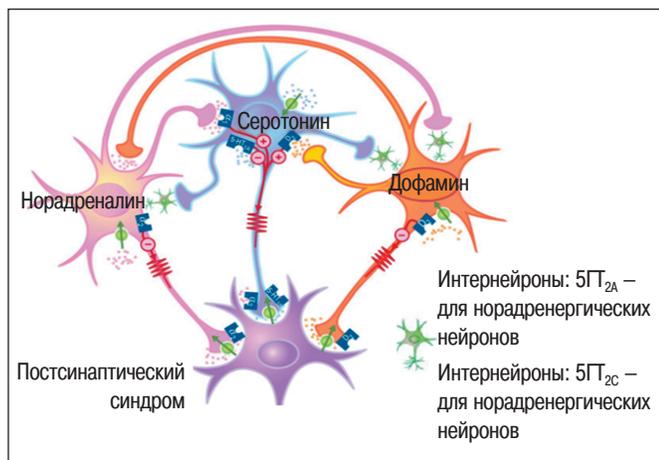


Рис. 1. Реципрокные взаимоотношения норадренергических, серотонинергических, дофаминергических нейронов, отражающие их функциональную взаимосвязь. Ряд взаимосвязей – моносинаптические, некоторые включают интернейроны, продуцирующие гамма-аминомасляную кислоту. Символы: окружности со стрелками – транспортеры обратного захвата моноаминов, точки – нейротрансмиттеры, знаки (+; -) внутри окружностей – соответственно, активация либо блокада возбуждения нейронов.

В регуляции массы тела задействовано множество эффекторных систем (нейропептидов, моноаминов, опиоидов, эндоканнабиноидов и др.), тесно взаимодействующих между собой как на центральном, так и на периферическом уровне. В связи с этим разработка селективного лекарственного препарата, воздействующего лишь на сугубо определенный вид рецепторов и строго очерченную зону его локализации, чрезвычайно проблематична. Попытка воздействия на одну из моноаминовых систем неизбежно влечет изменения функциональной активности других нейротрансмиттерных систем [9] (рис. 1).

На сегодняшний день для долгосрочной терапии в странах Евросоюза зарегистрированы 3 препарата: орлистат (Xenical, Alli), лираглутид 3 мг (Saxenda), комбинация налтрексон/бупропион (Mysimba). В США разрешение для длительного применения получили 5 препаратов: орлистат, лираглутид 3 мг (Saxenda), лоркасерин (Belviq), комбинации налтрексон/бупропион (Contrave), фентермин/топирамат (Qsymia). В качестве краткосрочной терапии (применение не более 12 недель) в США используются дериваты амфетамина фентермин (Adipex) и диэтилпропион (Tenuate).

За исключением орлистата, снижающего абсорбцию жира в кишечнике, механизм снижения массы тела указанных препаратов основан преимущественно на их анорексигенном действии (табл. 1).

В Российской Федерации для долгосрочной терапии одобрены орлистат (длительность применения 4 года) и сибутрамин (1 год). Эффективность и безопасность еще одного препарата – диетресса (активные вещества – антитела к каннабиноидным рецепторам 1 типа) – к настоящему времени изучены крайне слабо, не уточнено конкретное влияние на различные звенья эндоканнабиноидной системы. Согласно утвержденной инструкции, длительность применения диетресса составляет 3 месяца.

Механизм действия сибутрамина

Сибутрамин является ингибитором обратного захвата моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина) с относительно слабым потенциалом действия. Тем не менее, в процессе всасывания препарат распадается на 2 активных основных метаболита – десметилсибутрамин и дидесметилсибутрамин. Оба метаболита обладают выраженным ингибирующим эффектом в отношении обратного захвата норадреналина и серотонина, в меньшей степени – дофамина. Показатели концентрации полумаксимального ингибирования IC_{50} для десметилсибутрамина и дидесметилсибутрамина по отношению к указанным моноаминам составляют соответственно 4; 44; 1 нМ и 13; 140; 8,9 нМ; соответствующие значения IC_{50} для сибутрамина составляют 0,35; 2,8; 1,2 мМ. Оба активных метаболита превосходят сибутрамин по фармакокинетике (высокая, длительная экспозиция в плазме), что в целом определяет их главенствующую роль в реализации эффектов препарата [12].

Среди трех моноаминов наиболее выраженным влиянием на аппетит обладает серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-ГТ). В модуляции пищевого поведения принимает участие целый ряд рецепторов 5-ГТ, включая 5-ГТ_{1А}, 5-ГТ_{1В}, 5-ГТ₆ и др. Основными рецепторами, обеспечивающими анорексигенные эффекты, являются 5-ГТ_{1В} и 5-ГТ_{2С}. При реализации гомеостатического (т.е. направленного на поддержание постоянства внутренней среды) контроля ключевой мишенью серотонина является меланокортиновая си-

Таблица 1

Препараты, назначаемые для лечения ожирения [10, 11]			
Препарат	Механизм действия	Снижение массы тела (длительность исследования)	Основные побочные эффекты и предостережения
Фентермин*	Дериват амфетамина – норадренергический, дофаминергический симпатомиметик	3,6 кг (2–24 недели)	Повышение АД, ЧСС, эйфория, привыкание
Диэтилпропион*	Дериват амфетамина – норадренергический, дофаминергический симпатомиметик	3 кг (6–52 недели)	Повышение АД, ЧСС, эйфория, привыкание
Орлистат	Ингибитор желудочно-кишечных липаз	2,9–3,4 кг (1 год)	Снижение абсорбции жирорастворимых витаминов, учащение дефекаций, стеаторея
Лоркасерин*	Агонист серотонинергических рецепторов 5-HT _{2С}	3,6 кг (1 год)	Головная боль, головокружение, слабость, тошнота, запоры
Налтрексон/бупропион*	Блокада опиоидных рецепторов/блокада обратного захвата норадреналина, дофамина	4,8% (1 год)	Головная боль, головокружение, рвота, запоры, бессонница
Фентермин/топирамат*	Модуляция ГАМК-рецепторов/усиление продукции норадреналина	6,6 кг – 8,6 кг (1 год)	Парестезии, головокружение, бессонница, запоры
Лираглутид 3 мг*	Агонист рецепторов ГПП-1	5,8 кг (1 год)	Тошнота, рвота, головная боль, панкреатит

* - не зарегистрированы в Российской Федерации для лечения ожирения

стема. В дугообразных ядрах гипоталамуса серотонин вызывает деполяризацию нейронов, продуцирующих анорексигенные нейромедиаторы проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ). В указанных пулах нейронов сосредоточены рецепторы 5-HT_{2C}. Это приводит к повышению продукции α -меланоцитостимулирующего гормона (α -МСГ), активации его рецепторов МК4, и, соответственно, снижению количества принимаемой пищи. На нейронах дугообразных ядер, продуцирующих орексигенные медиаторы нейропептид Y (НПУ) и агути-подобный белок (АПБ), экспрессированы рецепторы 5-HT_{1B}. Серотонин индуцирует гиперполяризацию этого пула клеток, устраняя блокирующее действие агути-подобного белка и гамма-аминомасляной кислоты на выработку α -МСГ. Серотонинергические волокна, транспортеры серотонина и его рецепторы локализованы во всех зонах системы награды, обеспечивающей гедонистический (эмоциональный и когнитивный) контроль энергообмена [13–15].

Норадреналин-содержащие волокна направляются от ствола мозга к гипоталамусу. Активация α_1 -, β_2 - и β_3 -адренорецепторов снижает объем принимаемой пищи, в то время как стимуляция α_2 -адренорецепторов повышает аппетит. В клетках паравентрикулярных ядер содержание норадреналина при приеме пищи постепенно повышается. Введение в эту зону клонидина (агониста рецепторов α_2) стимулирует прием пищи, микроинъекции α_1 -антагонистов подавляют его. Помимо паравентрикулярных ядер, основными мишенями норадреналина в процессе контроля пищевого поведения являются вентромедиальная и перифорникальная зоны гипоталамуса [16].

Влияние дофамина на прием пищи определяется подтипом рецепторов и свойствами конкретных регионов мозга. На уровне гипоталамуса дофамин участвует в гомеостатической регуляции энергообмена: в области дугообразных ядер и латеральной гипоталамической зоны подавляет аппетит, в области вентромедиальных ядер – стимулирует. В составе мезокортиколимбической системы дофамин обеспечивает нормальную функцию системы награды, включая процессы научения, формирования рабочей памяти, предопределения награждающих свойств пищи и мотивации к ее приему. У больных морбидным ожирением количество рецепторов D₂ в области полосатого тела обратно пропорционально индексу массы тела. Предположительно, в развитии ожирения важную роль играет снижение активности дофаминергической системы; патологическое переядание является закономерной компенсаторной реакцией, направленной на преодоление дефицита дофамина [17].

Путем взаимодействия с рецепторами серотонина 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}; рецепторами норадреналина α_1 , β_2 , а также дофаминергическими рецепторами (D₂) сибутрамин способствует формированию чувства насыщения. Препарат оказывает влияние на структуры центральной нервной системы, задействованные в регуляции как гомеостатического, так и гедонистического контроля энергообмена. Это подтверждено на основании современных методов исследования

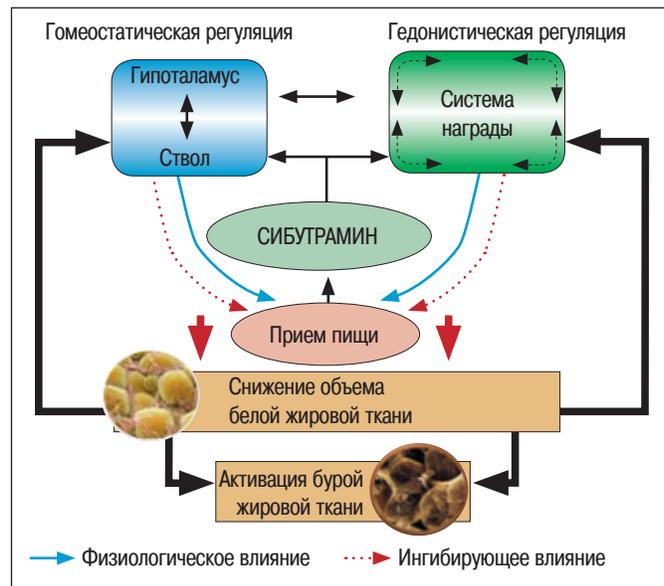


Рис. 2. Основные мишени сибутрамина.

пищевого поведения, в том числе с применением нейроимиджинга — функциональной нейровизуализации головного мозга с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной МР-томографии (фМРТ) [18–21].

Открытие присутствия бурой жировой ткани у взрослого человека, а также возможности трансдифференциации белой жировой ткани в бежевую сделало термогенные адипоциты объектом пристального внимания исследователей как потенциальной мишени фармакотерапии ожирения. Активация бурой жировой ткани способствует окислению липидов, повышению утилизации глюкозы [22, 23]. Классическим активатором термогенных клеток является норадреналин. Последние исследования показали, что активация бурых и бежевых адипоцитов происходит также под влиянием центральных серотонинергических нейронов. Селективное удаление центральных 5-ГТ нейронов приводит к нарушению терморегуляции, накоплению липидов в бурой жировой ткани (т.е. ее «побелению»), снижению преобразования белых адипоцитов в бежевые («побурения»), выраженному нарушению терморегуляции. Эти изменения сопровождались снижением экспрессии генов, необходимых для обеспечения термогенеза, в том числе гена белка, разобшающего окислительное фосфорилирование, *UCP-1* [24].

Экспериментальные исследования показали, что сибутрамин повышает активность бурой жировой ткани у грызунов в 18 раз [25]. Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина устраняет характерное при снижении массы тела замедление скорости основного обмена, что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса (рис. 2).

Сердечно-сосудистая безопасность сибутрамина

Для лечения ожирения в США сибутрамин был зарегистрирован в 1997 г., в европейских странах — в 1999 г. (Meridia®, Reductil®). В ходе клинических исследований было установлено, что в целом препарат имеет

надежный профиль безопасности, поскольку не провоцирует развитие легочной гипертензии и патологии клапанного аппарата сердца в отличие от фенфлюрамина, дексфенфлюрамина, ряда других серотонинергических препаратов. С другой стороны, в связи со спецификой механизма действия, сибутрамин может вызвать умеренное повышение частоты сердечных сокращений (в среднем на 3–7 уд/мин) и артериального давления (в среднем на 2–3 мм рт.ст.) [26, 27].

Это послужило причиной внесения в 2002 г. в инструкцию дополнительных противопоказаний к применению сибутрамина для пациентов с ИБС, перенесенным инсультом, сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма, неконтролируемой артериальной гипертензией. Таким образом, инструкция предусматривала множество позиций, в том числе:

- противопоказания с учетом состояния сердечно-сосудистой системы;
- возрастные ограничения (до 65 лет);
- продолжительность терапии (1 год);
- необходимость контроля не только возможных побочных эффектов, но и эффективности в отношении снижения массы тела.

Проведенные в дальнейшем многочисленные исследования показали, что снижение массы тела на фоне сибутрамина сопровождается уменьшением содержания в крови провоспалительных цитокинов, улучшением чувствительности тканей к инсулину, нормализацией метаболизма глюкозы и липидного профиля, устранением эндотелиальной дисфункции [28–30].

Отношение к сибутрамину существенно изменилось после завершения рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial), стартовавшего в 2003 г. на базе 300 центров, локализованных в 16 странах. Целью исследования явилась оценка влияния снижения массы тела, индуцированной применением сибутрамина, на сердечно-сосудистые исходы (частоту приступов стенокардии, инфарктов, нарушений мозгового кровообращения, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний) у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Для достижения цели критериями включения было наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и/или СД 2 типа в сочетании как минимум с одним дополнительным фактором кардиоваскулярного риска, возраст от 55 лет и старше. Выборку составили 10 742 пациента с ИМТ от 27 до 45, а также с ИМТ 25–27 при окружности талии от 102 см у мужчин и от 88 см у женщин. У многих больных сибутрамин применялся в течение 6 лет, средняя продолжительность составила 3,4 года.

По итогам отчета, опубликованного в 2010 г., среднее снижение массы тела составило 3,8% на фоне приема сибутрамина, 1,8% – на фоне плацебо. Частота инфарктов, инсультов в группе больных, получавших сибутрамин, была на 16% выше по сравнению с плацебо (ОШ=1,16 [95% ДИ 1,03–1,31], $p=0,02$) при сопоставимой частоте случаев общей и сердечно-сосудистой смерти [31]. В 2010 г. препарат был выведен с рынка Евросоюза и США.

Необходимо отметить, что ни один из пациентов в конечном итоге не получал препарат согласно утвержденной инструкции. Вопреки инструкции по применению сибутрамина:

- 97% больных исходно имели ССЗ;
- у 33% больных возраст превышал 65 лет;
- продолжительность терапии пятикратно превышала допустимую;
- лечение продолжалось без учета стартовой эффективности в отношении динамики массы тела.

В 2012 г. были опубликованы результаты повторного анализа исследования SCOUT. Для уточнения влияния сибутрамина на риск сердечно-сосудистых осложнений все пациенты были распределены на 3 подгруппы в зависимости от тяжести исходной сердечно-сосудистой патологии – легкая, средняя, тяжелая. Было установлено, что снижение массы тела на 3–10 кг, отмеченное после годового этапа терапии, сопровождалось достоверным снижением риска сердечно-сосудистой смерти в течение последующих 4–5-лет во всех трех подгруппах. Повышение частоты инфарктов, инсультов на фоне применения сибутрамина отмечалось за счет группы не-респондеров [32].

Выводы пересмотра результатов SCOUT были учтены авторитетными международными медицинскими организациями и отражены в современных рекомендациях по фармакотерапии ожирения [33, 34]. Помимо мониторинга побочных эффектов препаратов, крайне необходим мониторинг их стартовой эффективности в отношении снижения массы тела. Для большинства препаратов критерием стартовой эффективности является снижение массы тела не менее, чем на 5% за 3 месяца применения, в противном случае лекарственное средство отменяется; лираглутид 3 мг отменяется, если за 4 месяца его применения динамика массы тела составила менее 4% от исходных значений [10].

Всесторонний анализ базы данных исследования SCOUT экспертами в области ожирения проводится до настоящего времени, результаты вносят дополнительный вклад в международный опыт ведения больных ожирением с сердечно-сосудистой патологией [35–40].

С учетом специфических особенностей исследования SCOUT, ряд исследователей сочли необходимым проведение дополнительных крупномасштабных ретроспективных исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности сибутрамина.

В частности, в 2012 г. исследователи из Германии и Великобритании опубликовали результаты ретроспективного исследования безопасности сибутрамина в реальной клинической практике. В исследование было включено 6181 больных из ФРГ и 7264 – из Великобритании. Суммарно выборка включала свыше 13 тысяч пациентов, получавших либо не получавших сибутрамин. Частота сердечно-сосудистых событий на фоне применения сибутрамина была не выше, чем в контрольной группе [41].

В мае 2015 г. опубликованы результаты когортного британского исследования, в котором проведена оценка сердечно-сосудистых исходов при назначении сибутрамина в рутинной клинической практике. В пре-

дисловии к работе авторы отмечают: «Применение сибутрамина в большинстве стран прекратилось в 2010 г. после исследования SCOUT, в ходе которого был определен повышенный риск инфарктов и инсультов на фоне препарата vs плацебо у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В реальной клинической практике сибутрамин, назначаемый согласно исходно утвержденной инструкции, не должен был применяться у таких пациентов, т.о. значимость результатов SCOUT для всемирной популяции больных ожирением весьма спорна».

Выборка составила 23 927 пациентов, получавших сибутрамин, в группу контроля включили 77 047 человек, получавших орлистат. Установлено, что показатели смертности от любой причины не были ассоциированы с назначением сибутрамина (ОР 0,67, 95% доверительный интервал 0,34–1,32). Более высокая частота инфарктов миокарда, инсультов на фоне приема сибутрамина (ОР 1,69; 95% доверительный интервал 1,12–2,56) отмечалась лишь среди больных, исходно имевших сердечно-сосудистые заболевания, что еще раз подчеркивает значимость назначения препарата с учетом инструкции. При отсутствии исходной сердечно-сосудистой патологии риск осложнений на фоне приема обоих препаратов был сопоставимым. Авторы пришли к выводу, что сибутрамин мог бы и дальше применяться в клинической практике как вполне надежный препарат для лечения ожирения у больных без сердечно-сосудистой патологии, соответственно, решение об отмене сибутрамина регуляторными органами было вынесено необоснованно [42].

Предварительные результаты программы ПримаВера

Редуксин – российский дженерик препарата Meridia (Reductil). Эффективность и безопасность Редуксина изучались в ходе исследований на базе ведущих клинических центров, а также в процессе наблюдательной программы «Весна» с участием свыше 34 тысяч больных по всем регионам РФ [43–46]. С 2012 г. проводится многоцентровая наблюдательная программа «ПримаВера». В настоящее время в программу включено 98 774 пациентов с ожирением. В программе задействовано 3095 врачей, представляющих 1272 медицинских учреждения из 142 городов Российской Федерации. К маю 2015 г. предварительные результаты включали данные о 16 515 пациентах, в том числе 13 192 (82%) женщин и 2896 (18%) мужчин. Средний возраст выборки составил 40 лет±10,4 года. Сопутствующие заболевания отмечались у 19% человек (n=3088). Среди них сахарным диабетом 2 типа страдали 39,2% больных. Различные метаболические нарушения встречались в 22,6% случаев. Часть пациентов (11,9%) имела патологию желудочно – кишечного тракта, гинекологические заболевания (9,4%), заболевания щитовидной железы (6,2%), суставов (5,3%), другую патологию (5,4%). Сибутрамин назначался в суточной дозе 10–15 мг. Доза препарата составила 10 мг у 54,3% больных (n=5829), получавших его в течение 6 месяцев и у 56,9% (n=2772) – в течение года;

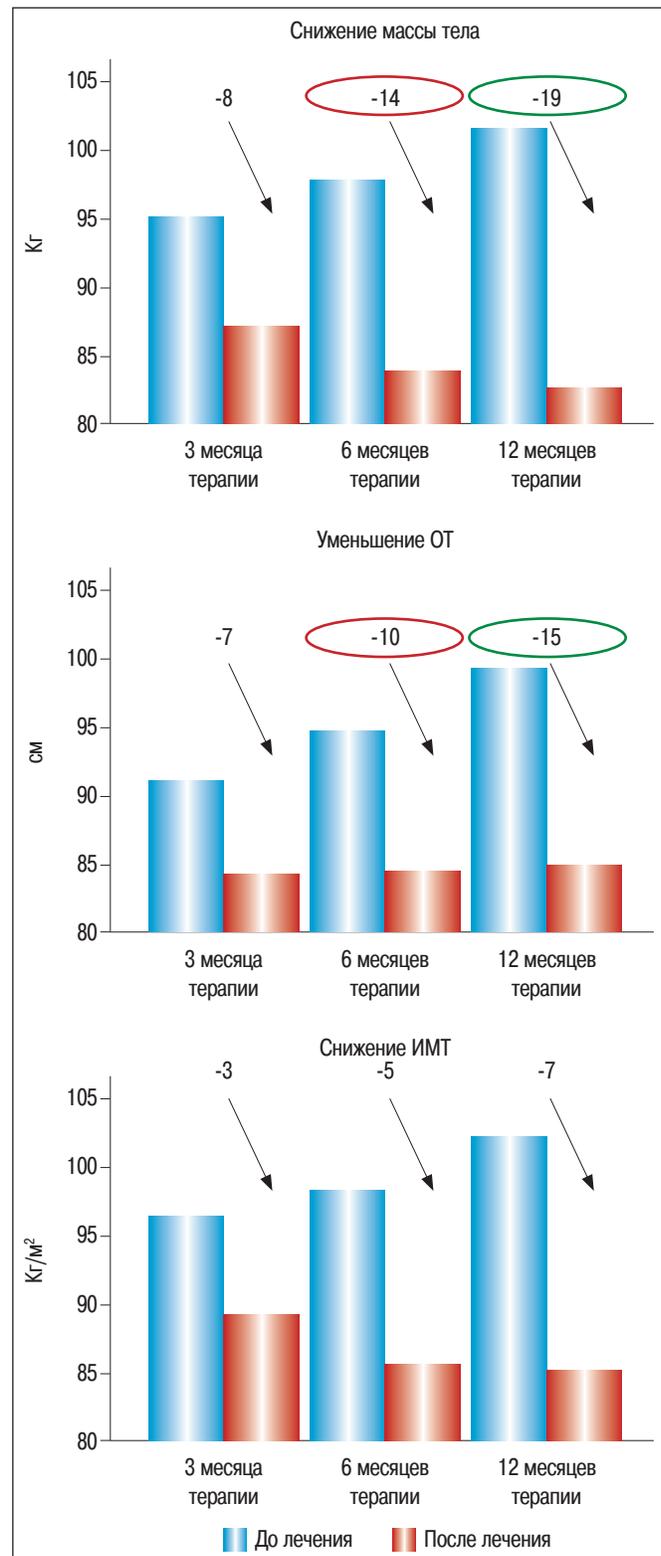


Рис. 3. Эффективность терапии редуксином.

остальным пациентам доза была увеличена до 15 мг. Визиты пациентов к врачу осуществлялись каждые две недели на протяжении первых трех месяцев терапии, затем ежемесячно.

Через 6 месяцев лечения масса тела снизилась на 14 кг, окружность талии уменьшилась на 10 см. Через год лечения эти показатели составили соответственно 19 кг и 15 см. Таким образом, результативность терапии была пропорциональна ее длительности: лечение в течение 12 месяцев в 1,4 раза эффективнее, чем полугодовой курс (рисунок 3).

Алгоритм мониторинга терапии включал оценку ответа на лечение, частоту и выраженность побочных эффектов, включая динамику показателей сердечно-сосудистой системы. Критериями отмены препарата являлось отсутствие снижения массы тела на 5% от исходных значений через 3 месяца либо прибавка массы тела свыше 3 кг в последующий период терапии, а также повышение показателей АД на 10 мм рт.ст., частоты сердечных сокращений на 10 уд/мин, зарегистрированные в ходе 2 последовательных визитов.

Ответ на терапию через 3 месяца (снижение массы тела на 5% и более от исходных значений) отмечен у 92,4% больных (n=14,865). Нежелательные явления зарегистрированы у 2,5% больных (n=397). Наиболее часто встречались сухость во рту, головная боль, бессонница. Повышение АД отмечено у 0,2% больных, частоты пульса – у 0,1%. Серьезных нежелательных явлений не было. В среднем по выборке через год лечения частота сердечных сокращений оставалась стабильной: исходно показатели составили 73,28 уд/мин, в динамике 72,34 уд/мин. Показатели систолического и диастолического давления снизились в среднем на 2 мм рт. ст. (исходно систолическое давление составило 122,7 мм рт. ст., диастолическое – 77,9 мм рт. ст.; в динамике соответственно 119,82 мм рт. ст. и 75,39 мм рт. ст. Отмены препарата вследствие побочных эффектов не потребовалось.

С целью оценки качества жизни в программе использовался опросник The Well-Being Questionnaire, 12 – Item (WB-Q 12). Опросник W-BQ12 изначально был разработан в 1982 г. как метод оценки выраженности депрессивного состояния, беспокойства, а также различных аспектов эмоционального благополучия и предназначался для исследования Всемирной организацией здравоохранения новых схем лечения

диабета. Впоследствии он был валидирован и для пациентов с ожирением. Снижение массы тела в рамках программы «ПримаВера» привело к статистически значимому уменьшению частоты негативных переживаний больных. Отмечено повышение уровня эмоционального благополучия, активности и качества жизни пациента в 1,8 раза.

Предварительные результаты программы «ПримаВера» были представлены на 17-м Европейском конгрессе эндокринологов в виде устного доклада в рамках секции «Ожирение» [47].

Заключение

Все зарегистрированные на сегодняшний день препараты для снижения массы тела имеют определенный спектр побочных эффектов, что предопределяет необходимость их мониторинга, включая динамику показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, поведенческих реакций и др.

В связи с этим, комментируя результаты исследования SCOUT, один из ведущих экспертов в области изучения ожирения профессор Arun Sharma (Канада) отмечает: «Учитывая распространенность и гетерогенность ожирения, наивно предполагать, что то или иное лекарство будет эффективным для 100% больных, либо надеяться, что каждый больной способен одинаково хорошо переносить данное лекарственное средство. Если препарат эффективен и безопасен всего лишь у 15% пациентов, необходимо понимать, что это миллионы людей, которые в выигрыше от данного вида лечения. Безусловно, всегда существует потенциальная опасность ошибки: прием лекарственного средства больными, которым оно противопоказано. Но я глубоко сомневаюсь, что когда-либо будет разработан препарат, абсолютно безопасный для его повсеместного (в том числе «ошибочного») применения» [48].

Литература

- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766-81. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60460-8
- Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2014;15(6):367-78. doi: 10.1038/nrn3745
- Gautron L, Elmquist Joel K, Williams Kevin W. Neural Control of Energy Balance: Translating Circuits to Therapies. *Cell*. 2015;161(1):133-45. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.023
- Richard D. Cognitive and autonomic determinants of energy homeostasis in obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(8):489-501. doi: 10.1038/nrendo.2015.103
- Begg DP, Woods SC. The endocrinology of food intake. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(10):584-97. doi: 10.1038/nrendo.2013.136
- Kenny Paul J. Reward Mechanisms in Obesity: New Insights and Future Directions. *Neuron*. 2011;69(4):664-79. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.016
- Alonso-Alonso M, Woods SC, Pelchat M, Grigson PS, Stice E, Farooqi S, et al. Food reward system: current perspectives and future research needs. *Nutrition Reviews*. 2015;73(5):296-307. doi: 10.1093/nutrit/nuv002
- Kringelbach ML. The pleasure of food: underlying brain mechanisms of eating and other pleasures. *Flavour*. 2015;4(1):20. doi: 10.1186/s13411-014-0029-2
- Blier P. Rational site-directed pharmacotherapy for major depressive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013;17(07):997-1008. doi: 10.1017/s1461145713000400
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2):342-62. doi: 10.1210/jc.2014-3415
- Jones BJ, Bloom SR. The New Era of Drug Therapy for Obesity: The Evidence and the Expectations. *Drugs*. 2015;75(9):935-45. doi: 10.1007/s40265-015-0410-1
- Li Y-W, Langdon S, Pieschl R, Strong T, Wright RN, Rohrbach K, et al. Monoamine reuptake site occupancy of sibutramine: Relationship to antidepressant-like and thermogenic effects in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2014;737:47-56. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.03.024
- Khorassani FE, Misher A, Garris S. Past and present of antiobesity agents: Focus on monoamine modulators. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2015;72(9):697-706. doi: 10.2146/ajhp140034
- Voigt J-P, Fink H. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behavioural brain research*. 2015;277:14-31.
- R. Araujo J, Martel F. Sibutramine Effects on Central Mechanisms Regulating Energy Homeostasis. *Current Neuropharmacology*. 2012;10(1):49-52. doi: 10.2174/157015912799362788
- Kintscher U. Reuptake inhibitors of dopamine, noradrenaline, and serotonin. *Appetite Control*: Springer; 2012. p. 339-47.
- Volkow ND, Wang G-J, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends in Cognitive Sciences*. 2011;15(1):37-46. doi: 10.1016/j.tics.2010.11.001
- van de Giessen E, McLwrick S, Veltman D, van den Brink W, Booij J. Obesity an Addiction? Imaging of Neurotransmitter Systems in Obesity. 2014:641-56. doi: 10.1007/978-3-642-40384-2_27

19. Pratt WE, Connolly ME. Contrasting effects of systemic and central sibutramine administration on the intake of a palatable diet in the rat. *Neuroscience Letters*. 2010;484(1):30-4. doi: 10.1016/j.neulet.2010.08.011
20. Tabbot PS, Bradley S, Clarke CP, Babalola KO, Philipp AW, Brown G, et al. Brain Serotonin Transporter Occupancy by Oral Sibutramine Dosed to Steady State: A PET Study Using ¹¹C-DASB in Healthy Humans. *Neuropsychopharmacology*. 2009;35(3):741-51. doi: 10.1038/npp.2009.182
21. Fletcher PC, Napolitano A, Skeggs A, Miller SR, Delafont B, Cambridge VC, et al. Distinct Modulatory Effects of Satiety and Sibutramine on Brain Responses to Food Images in Humans: A Double Dissociation across Hypothalamus, Amygdala, and Ventral Striatum. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(43):14346-55. doi: 10.1523/jneurosci.3323-10.2010
22. Chondronikola M, Volpi E, Borsheim E, Porter C, Annamalai P, Enerback S, et al. Brown Adipose Tissue Improves Whole-Body Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes*. 2014;63(12):4089-99. doi: 10.2337/db14-0746
23. Betz MJ, Enerbäck S. Human Brown Adipose Tissue: What We Have Learned So Far. *Diabetes*. 2015;64(7):2352-60. doi: 10.2337/db15-0146
24. McGlashon Jacob M, Gorecki Michelle C, Kozlowski Amanda E, Thirnbeck Caitlin K, Markan Kathleen R, Leslie Kirstie L, et al. Central Serotonergic Neurons Activate and Recruit Thermogenic Brown and Beige Fat and Regulate Glucose and Lipid Homeostasis. *Cell Metabolism*. 2015;21(5):692-705. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.008
25. Connoley IP, Liu Y-L, Frost I, Reckless IP, Heal DJ, Stock MJ. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *British Journal of Pharmacology*. 1999;126(6):1487-95. doi: 10.1038/sj.bjp.0702446
26. Scheen AJ. Cardiovascular Risk-Benefit Profile of Sibutramine. *American Journal Cardiovascular Drugs*. 2010;10(5):321-34. doi: 10.2165/11584800-000000000-00000
27. Haslam D. Sibutramine: gone, but not forgotten. *Practical Diabetes International*. 2010;27(3):96-7. doi: 10.1002/pdi.1453
28. Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. *Vascular health and risk management*. 2009;5:441.
29. Scheen AJ. Sibutramine on Cardiovascular Outcome. *Diabetes Care*. 2011;34(Supplement 2):S114-S9. doi: 10.2337/dc11-s205
30. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(3):457-66. doi: 10.1185/030079905x38132
31. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(10):905-17. doi: 10.1056/NEJMoa1003114
32. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(6):523-30. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01554.x
33. Jordan J, Nilsson PM, Kotsis V, Olsen MH, Grassi G, Yumuk V, et al. Joint scientific statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2015;33(3):425-34. doi: 10.1097/hjh.0000000000000473
34. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert J-M, Halford JCG, Frhbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obesity Facts*. 2015:166-74. doi: 10.1159/000430801
35. Andersson C, van Gaal L, Caterson ID, Weeke P, James WPT, Coutinho W, et al. Relationship between HbA1c levels and risk of cardiovascular adverse outcomes and all-cause mortality in overweight and obese cardiovascular high-risk women and men with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(9):2348-55. doi: 10.1007/s00125-012-2584-3
36. Abbate A, Skak-Nielsen H, Torp-Pedersen C, Finer N, Caterson ID, Van Gaal L, et al. Uric Acid as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and Mortality in Overweight/Obese Individuals. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59121. doi: 10.1371/journal.pone.0059121
37. Ghotbi AA, Kober L, Finer N, James WPT, Sharma AM, Caterson I, et al. Association of Hypoglycemic Treatment Regimens With Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects With Type 2 Diabetes: A substudy of the SCOUT trial. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3746-53. doi: 10.2337/dc13-0027
38. Seimon RV, Espinoza D, Ivers L, GebSKI V, Finer N, Legler UF, et al. Changes in body weight and blood pressure: paradoxical outcome events in overweight and obese subjects with cardiovascular disease. *International Journal of Obesity*. 2014;38(9):1165-71. doi: 10.1038/ijo.2014.2
39. Jørgensen ME, Torp-Pedersen C, Finer N, Caterson I, James WPT, Legler UF, et al. Association between serum bilirubin and cardiovascular disease in an overweight high risk population from the SCOUT trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24(6):656-62. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.009
40. Seimon RV, Espinoza D, Finer N, James WPT, Legler UF, Coutinho W, et al. Changes in body weight and pulse: outcome events in overweight and obese subjects with cardiovascular disease in the SCOUT trial. *International Journal of Obesity*. 2014;39(5):849-57. doi: 10.1038/ijo.2014.211
41. Tyczynski JE, Oleske DM, Klingman D, Ferrufino CP, Lee WC. Safety Assessment of an Anti-Obesity Drug (Sibutramine). *Drug Safety*. 2012;35(8):629-44. doi: 10.1007/bf03261960
42. Hayes JF, 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. *International Journal of Obesity*. 2015;39(9):1359-64. doi: 10.1038/ijo.2015.86
43. Бутрова С.А., Берковская М.А., Комшилова К.А. Опыт применения препарата Редуксин (сIBUTРАМИН) у больных с метаболическим синдромом. // Ожирение и метаболизм. – 2007. – №. 4. – С. 34-39. [Butrova SA, Berkovskaya MA, Komshilova KA. Opyt primeneniya preparata Reduksin (sibutramin) u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. *Obesity and metabolism*. 2007;4(4):34-39] doi:HYPERLINK "http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-5004" 10.14341/2071-8713-5004
44. Романцова Т.И., Полубояринова И.В. РоиК О.В. Динамика состояния жировой ткани по данным МР-томографии у больных ожирением на фоне лечения Редуксином. // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 9. – №. 4. – С. 39-43. [Romantsova TI, Poluboyarinova IV, Roik OV. Dynamics of adipose tissue changes measured by MRI in obese patients during Reduxin treatment. *Obesity and metabolism*. 2012;9(4):39-43.] doi:HYPERLINK "http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-5128" 10.14341/2071-8713-5128
45. А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина, М.А. Гарбузова. Параметры эндотелиальной функции и инсулинорезистентности больных метаболическим синдромом до и после снижения массы тела. // Ожирение и метаболизм. – 2008. – №. 1. – С. 18-22. [Mkrtyumyan AM, Biryukova EV, Markina NV, Garbuzova MA. Parameters of endothelial function and insulin resistance in patients with metabolic syndrome before and after weight loss. *Obesity and metabolism*. 2008;5(1):18-22.] doi: HYPERLINK "http://dx.doi.org/10.14341/omet2008118-22" 10.14341/omet2008118-22
46. Аметов А. С. Эффективное лечение ожирения—путь борьбы с эпидемией Diabetes mellipidus. // Эффективная фармакотерапия. Медицинский совет. – 2013. – №. 2. – С. 78-83. [Ametov A S. Effektivnoe lechenie ozhireniya—put' bor'by s epidemiyey Diabetes mellipidus. *Effektivnaya farmakoterapiya. Meditsinskiy sovet*. 2013; 2:78-83].
47. Dedov I., Melnichenko G., Romantsova T., Zhuravleva M. Preliminary analysis of the PRIMAVERA Study: reduxine safety monitoring in patients with alimentary obesity. 17th European Congress of Endocrinology, 16–20 May 2015. *Endocrine Abstracts*, OC11.5
48. Sharma A. SCOUTing for Obesity Treatments. <http://www.drsharma.ca/scouting-for-obesity-treatments>.

Романцова Т.И.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова МЗ РФ, кафедра эндокринологии лечебного факультета
E-mail: romantsovatianna@rambler.ru