

Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера»

Дедов И.И.^{1,2}, Мельниченко Г.А.^{1,2}, Романцова Т.И.^{2*}

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – акад. РАН И.И. Дедов И.И.)

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

Введение. Распространенность ожирения и ассоциированных с ним заболеваний сопоставима с масштабами эпидемии. Наряду с изменением образа жизни, фармакотерапия является неотъемлемым элементом программы ведения больных ожирением. Наблюдательные программы позволяют обеспечить непрерывную оценку эффективности и безопасности лекарственных препаратов после их регистрации, а также являются удобным инструментом для управления рисками фармакотерапии.

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) у пациентов с алиментарным ожирением и различными сопутствующими заболеваниями в рутинной клинической практике. Анализ результатов Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера».

Материалы и методы. Наблюдательная программа «ПримаВера» проводилась с ноября 2012 года по июль 2015 года под эгидой Эндокринологического научного центра и Российской ассоциации эндокринологов. В программе «ПримаВера» приняли участие 3095 врачей различных специальностей и 98 774 больных, находящихся на лечении в 1272 лечебных учреждениях из 142 городов Российской Федерации. Средний возраст пациентов составил $39,39 \pm 10,38$ года, соотношение мужчины/женщины – 17,7%/82,3%, средняя масса тела – $99,1 \pm 14,28$ кг, средний ИМТ – $35,7 \pm 4,41$ кг/м², средняя ОТ – $105,7 \pm 13,7$ см. Длительность приема препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) определялась лечащим врачом и составляла от 3 месяцев до 1 года.

Результаты. 59,3% пациентов принимали препарат на протяжении шести месяцев, у 37,7% пациентов курс терапии был увеличен до 12 месяцев, 3% пациентов ограничились трехмесячной терапией. Динамика снижения ИМТ за три месяца терапии составила $3,4 \pm 1,53$ кг/м² (в среднем $9,5 \pm 4,28$ кг), в группе шестимесячной терапии удалось добиться снижения ИМТ на $5,4 \pm 2,22$ кг/м² ($15,0 \pm 6,22$ кг). В группе двенадцатимесячного лечебного курса снижение ИМТ было в 2,12 раза более значимым и составило $7,2 \pm 3,07$ кг/м² ($20,0 \pm 8,62$ кг). Среднее снижение окружности талии за 3, 6, 12 месяцев терапии составило $6,3 \pm 4,31$ см, $10,6 \pm 6,30$ см, $16,0 \pm 8,94$ см соответственно. Для дополнительного анализа эффективности и безопасности препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) выделены пациенты, имеющие кроме алиментарного ожирения СД 2 типа и другие метаболические нарушения. Показано, что снижение веса тела при длительной (более шести месяцев) терапии Редуксином под контролем врача сопровождалось снижением уровня САД и ДАД и не приводило к повышению ЧСС. Нежелательные явления были зарегистрированы у 4,1% пациентов, по мнению врачей, причинно-следственная связь с приемом Редуксина может быть оценена как вероятная или определенная у 1,9% пациентов, возможная – у 1,7%.

Выводы. Наблюдательные программы позволяют реализовать принципы активного мониторинга эффективности и безопасности применения препарата в существующей клинической практике и обеспечить формирование навыков обоснованного назначения лекарственных средств. В рамках программы «ПримаВера» подтверждены положительное влияние препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) на динамику веса пациентов, отсутствие серьезных рисков проводимой терапии и серьезных нежелательных эффектов при применении препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) под наблюдением врача.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, сIBUTРАМИН, Редуксин®, Всероссийская наблюдательная программа безопасного снижения веса «ПримаВера».

The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program “Primavera”

Dedov I.I.^{1,2}, Melnichenko G.A.^{1,2}, Romantsova T.I.^{2*}

¹Endocrinology Research Centre, Dmitriya Ulyanova st., 11, Moscow, Russia, 1170366

²I.M. Sechenov’s First Moscow State Medical University; Trubetskaya St., 8/2, Moscow, Russian Federation, 119992

Introduction. The prevalence of obesity and associated comorbidities is comparable to the scale of the epidemic. Along with the change in lifestyle, pharmacotherapy is necessary to lead obesity patients to a healthier state.

Aim. The evaluation of efficacy and safety of Reduxin® (sibutramine + microcrystalline cellulose) application among patients with alimentary obesity and comorbidities in routine clinical practice. Analysis of results of Primavera program.

DOI: 10.14341/OMET2016136-44

Materials and methods. The observation program Primavera was conducted since November 2012 to July 2015 under the auspices of Endocrinology Research Centre and the Russian Association of Endocrinologists. The program "Primavera" was attended by 3095 doctors of various specialties and 98.774 patients being treated in 1272 hospitals in 142 Russian cities. The average age of the patients was 39.4 ± 10.4 years, the ratio of male / female – 17.7%/82,3%, the average body mass – 99.1 ± 14.28 kg, the average BMI – 35.7 ± 4.41 kg/m², the average waist circumference – 105.7 ± 13.7 cm. The Duration of Reduxine® treatment was determined by the attending physician and ranged from 3 months to 1 year.

Results. The duration of therapy was 3 months for 3% of patients, 6 months for 59.3% of patients, 12 months for 37.7% of patients. The BMI reducing dynamics during 3, 6, 12 months was 3.4 ± 1.53 kg/m² (average 9.5 ± 4.28 kg), 5.4 ± 2.22 kg/m² (15.0 ± 6.22 kg), 7.2 ± 3.07 kg/m² (20.0 ± 8.62 kg) respectively. The average waist circumference reduction for 3, 6 and 12 months was 6.3 ± 4.31 sm, 10.6 ± 6.30 sm, 16.0 ± 8.94 sm, respectively. It was shown that the weight loss during prolonged (more than six months) Reduxine therapy under the supervision of a physician was associated with decreased levels of systolic and diastolic blood pressure and had no effect on heart rate. Adverse events were reported for 4.1% of patients, according to doctors, the cause-effect relationship with the use of Reduxine can be estimated as probable or definite for 1.9% of patients, possible – for 1.7%.

Conclusions. Observation programs allow to implement the principles of active monitoring of the efficacy and safety of the drug in the current clinical practice and to develop a skill of reasonable prescribing. In Primavera program it was shown that the use of Reduxine® (sibutramine+ microcrystalline cellulose) leads to loss of body weight and doesn't lead to serious adverse effects.

Keywords: obesity, overweight, sibutramine, Reduxine, All-Russian observational program of safe weight loss "Primavera".

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

DOI: 10.14341/OMET2016136-44

Введение

В течение миллионов лет эволюции человека угрозой для его жизни представляли три основных фактора: голод, инфекционные заболевания, нападение хищников. Успехи в области агропромышленности, внедрение принципов гигиены, появление антибиотиков, а также переход человечества на вершину иерархии хищников в конечном итоге привели к радикальным изменениям в структуре причин смертности: тремя ведущими причинами в настоящее время являются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, онкопатология. Прогрессирующее увеличение распространенности этих заболеваний прежде всего обусловлено эпидемией ожирения [1].

Американская ассоциация бариатрических врачей определяет ожирение как хроническое, рецидивирующее, мультифакторное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани с развитием ее дисфункции и (как результат) негативных метаболических, биомеханических и психологических последствий для здоровья [2]. За последние 33 года распространенность ожирения у мужчин возросла от 28,8% до 36,9%, у женщин – от 29,8% до 38,0%. В настоящее время 671 млн человек на планете имеют ожирение, половина из них проживают в 10 странах: Российской Федерации, США, Китае, Индии, Бразилии, Мексике, Египте, Германии, Пакистане и Индонезии [3]. По данным мета-анализа, в среднем во всем мире экономические затраты, необходимые для лечения больных, страдающих ожирением, на 30% выше стоимости ведения больных с нормальной массой тела [4].

Присущее ожирению состояние хронического медленно прогрессирующего воспаления является основой инсулинорезистентности и предопределяет развитие множества ассоциированных заболеваний. Наличие взаимосвязи между воспалением и нарушением чувствительности к инсулину впервые было установлено в 1995 г.: при ожирении адипоциты вырабатывают из-

быточное количество α -ФНО – цитокина, ассоциированного с кахексией при раке; нейтрализация α -ФНО снижает инсулинорезистентность [5, 6]. В последующем было показано, что ключевую роль в генезе воспалительной реакции играет чрезмерное накопление макрофагов в жировой ткани [7].

Белая жировая ткань на 50% состоит из зрелых адипоцитов, оставшаяся часть представлена стромальным сосудистым комплексом, включающим преадипоциты, фибробласты, клетки эндотелия и гладкой мускулатуры, а также клетки иммунной системы (макрофаги, лимфоциты, дендритные клетки, эозинофилы, мастоциты). Помимо основной роли – депонирования запасов энергии в виде триглицеридов и мобилизации свободных жирных кислот – белая жировая ткань обеспечивает регуляцию сосудистого, метаболического и иммунного гомеостаза. Адипоциты вырабатывают



Рис. 1. Снижение массы тела на 5% от исходных значений улучшает мультиорганную чувствительность к инсулину и функцию β -клеток. Дальнейшее снижение веса обеспечивает дополнительные преимущества в отношении прогноза кардиометаболических исходов [20].

порядка 600 адипокинов – биологически активных субстанций, действующих на основе паракринных, аутокринных либо эндокринных эффектов и осуществляющих коммуникации с центральной нервной системой, сердцем, мышечной тканью, сосудами, поджелудочной железой, другими органами и тканями. Адипокины включают классические цитокины, хемокины, белки альтернативной системы комплемента; белки, регулирующие сосудистый гомеостаз, ангиогенез, артериальное давление, метаболизм липидов, углеводов [8].

При избыточном поступлении нутриентов жировая ткань подвергается ремоделированию: развивается гипертрофия адипоцитов (и как следствие – гипоксия), фиброз внеклеточного матрикса, нарушение ангиогенеза, инфильтрация нейтрофилами и Т1-макрофагами. Являясь основными источниками α -ФНО и интерлейкина-6, макрофаги образуют короноподобные структуры вокруг погибших адипоцитов. Каждый килограмм лишнего жира приводит к накоплению до 30 млн макрофагов. Резко возрастает продукция провоспалительных цитокинов как макрофагами, так и адипоцитами. Воспаление отмечается не только в жировой ткани, но и в головном мозге, печени, поджелудочной железе, кишечнике [9, 10].

В 2015 г. в ходе проспективного Фрамингемского исследования проведена оценка содержания висцерального и подкожного жира с помощью мультidetекторной компьютерной томографии, выборка включала 3324 больных ожирением. Было установлено, что каждая 1 SD лишнего объема жировой ткани ассоциирована с увеличением общей смертности (ОШ 1,99, 95% ДИ 1,47–2,67, $p < 0,001$) и смертности вследствие онкологических заболеваний (ОШ 1,93, 95% ДИ 1,27–2,94, $p < 0,002$). Авторы работы приходят к заключению, что выявленная взаимосвязь обусловлена системным воспалением, индуцированным высоким уровнем макрофагов, провоспалительных цитокинов, фиброзом внеклеточного матрикса [11].

За последние несколько лет разработан целый ряд национальных и международных рекомендаций, которые являются базисом по ведению больных ожирением. Основная цель терапии: снижение массы тела на 5–10% от исходных значений, что существенно снижает кардиометаболический риск [12–19].

В работе F. Magcos и соавт. (2016) с помощью применения современных технологий еще раз убедительно продемонстрировано, что даже умеренное снижение массы тела способствует кардинальному улучшению состояния важнейших органов и тканей у больных ожирением. В исследование было включено 40 пациентов. За 6 месяцев наблюдения на фоне изменения образа жизни 19 человек снизили массу тела на 5%, 9 человек – на 11%, остальные 9 пациентов – на 16%. Помимо нормализации показателей АД, частоты пульса, показателей липидного спектра снижение массы тела на 5% по данным гиперинсулинемического эугликемического клэмпя сопровождалось существенным улучшением мультиорганной чувствительности к инсулину (на уровне жировой ткани, печени, скелетных мышц), функции β -клеток. По данным

МР-томографии и двухэнергетической абсорбциометрии, МР-спектроскопии, у этих пациентов масса жировой ткани в целом уменьшилась на 8%, объем висцеральной жировой ткани – на 7%, содержание триглицеридов в печени – на 40%.

У больных, снизивших массу тела на 11–16%, отмечено прогрессирующее улучшение чувствительности к инсулину в мышечной ткани и функции β -клеток, снижение уровня провоспалительных цитокинов (α -ФНО, С-реактивного белка, интерлейкина-6 и др.). В жировой ткани установлено снижение экспрессии генов, участвующих в реализации реакции медленно прогрессирующего воспаления и окислительного стресса (рис. 1) [20].

Основой ведения больных ожирением является изменение образа жизни, которое включает диетотерапию, расширение физической активности и поведенческую терапию. К сожалению, как показывают крупномасштабные исследования, результативность данных мероприятий далеко не всегда удовлетворяет врачей и пациентов. Так, например, в исследовании Look AHEAD, несмотря на идеально разработанный дизайн и высокие затраты (200 млн долларов США), лишь 46% больных снизили массу тела на 5% [21–23]. Медикаментозное лечение показано всем больным с ИМТ ≥ 30 кг/м², а также пациентам с ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии осложнений, связанных с ожирением (сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия и др) [18].

Изучение эффективности и безопасности лекарственных препаратов для лечения ожирения проводится в процессе интервенционных клинических и клинических исследований, а также в ходе неинтервенционных постмаркетинговых наблюдательных программ. Наблюдательные программы обладают рядом важнейших отличительных особенностей: 1) лечение пациентов происходит в соответствии с рутинной клинической практикой – препараты назначаются согласно одобренной инструкции по применению; 2) нет особого расписания визитов и дополнительных обследований; 3) назначение препарата и участие пациента в исследовании не связаны между собой; 4) для анализа данных используются эпидемиологические методы [24]. Стоит отметить, что в рамках наблюдательных программ по решению врача исследуемый препарат может быть добавлен к текущему лечению. Также врач имеет возможность добавить дополнительные препараты с учетом противопоказаний и возможных лекарственных взаимодействий. Эффективность и безопасность отечественного препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА (МКЦ)) уже были убедительно продемонстрированы в ходе наблюдательной программы «Весна» с участием свыше 34 тысяч больных ожирением. В настоящее время подведены итоги Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы мониторинга безопасности применения препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) для снижения веса при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической практике – «ПримаВера».

Таблица 1

Исходные показатели наблюдавшейся выборки	
Показатель	Значение показателя
Масса тела, кг	99,1±14,28
M±Sd, min-max	56,0-200,0
Рост, см	166,7±7,48
M±Sd, min-max	140,00-210,00
ИМТ, кг/м ²	35,7±4,41
M±Sd, min-max	(25,0-73,8)
Окружность талии, см	105,7±13,71
M±Sd, min-max	(61,0-201,0)
САД, мм рт.ст.	122,49±9,75
M±Sd, min-max	(80-198)
ДАД, мм рт.ст.	77,42±7,78
M±Sd, min-max	(50-121)
ЧСС, уд/мин	72,94±6,93
M±Sd, min-max	(46-130)

Цель

Оценка эффективности и безопасности применения препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) у пациентов с алиментарным ожирением и различными сопутствующими заболеваниями в рутинной клинической практике. Анализ результатов Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера».

Материалы и методы

Наблюдательная программа «ПримаВера» проводилась с ноября 2012 года по июль 2015 года под эгидой Эндокринологического научного центра и Российской ассоциации эндокринологов. Данная программа, удовлетворяя правилам качественной эпидемиологической практики, преследовала ряд практических и научных целей, в том числе:

- исследование структуры популяции пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением в отношении распределения рисков, препятствующих проведению терапии препаратом центрального действия, обеспечивающим ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина в синаптической щели, – Редуксином, в состав которого входят сIBUTРАМИН и МКЦ;
- определение продолжительности эффективного лечебного воздействия в рамках инструкции по медицинскому применению препарата;
- определение уровня ответа на терапию в рамках эффективного лечебного курса;

- оценка влияния терапии на параметры общего самочувствия пациентов;
- описание спектра нежелательных реакций, регистрируемых в ходе длительной (до одного года) терапии.

Помимо указанных целей, программа «ПримаВера» включала и образовательные задачи, направленные на внедрение в общую клиническую практику алгоритма безопасного снижения веса с помощью препарата Редуксин®. Реализация данного алгоритма позволила врачу любой специальности определять больных, которым показано применение препарата; корректировать дозу в зависимости от результатов лечения, на ранних этапах отслеживать не ответивших на терапию пациентов, у которых дальнейшее применение препарата может повышать сердечно-сосудистые риски.

В программе «ПримаВера» приняли участие 3095 врачей и 98 774 больных, находящихся на лечении в 1272 лечебных учреждениях из 142 городов Российской Федерации. Широкий спектр специальностей врачей – участников программы: эндокринологи, гинекологи, терапевты, кардиологи, неврологи, хирурги, урологи. Такой междисциплинарный характер программы важен для обмена опытом среди специалистов, сталкивающихся с проблемой ожирения в ходе лечения разнообразных патологий.

Среди включенных в программу пациентов с диагнозом «экзогенно-конституциональное ожирение» были мужчины (17,7%) и женщины (82,3%) в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст составил 39,39±10,38 года). Возможность включения пациента в программу определялась результатами скрининга, позволившего оценить наличие или отсутствие противопоказаний к применению сIBUTРАМИНА + МКЦ и свести к минимуму возможные риски терапии препаратом центрального действия. Так, на этапе скрининга из 98 774 пациентов не был допущен к участию в программе 5461 человек (5,5%). Основная причина – наличие декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Таким образом, можно сказать, что в реальной клинической практике 9 из 10 пациентов с диагнозом «экзогенно-конституциональное

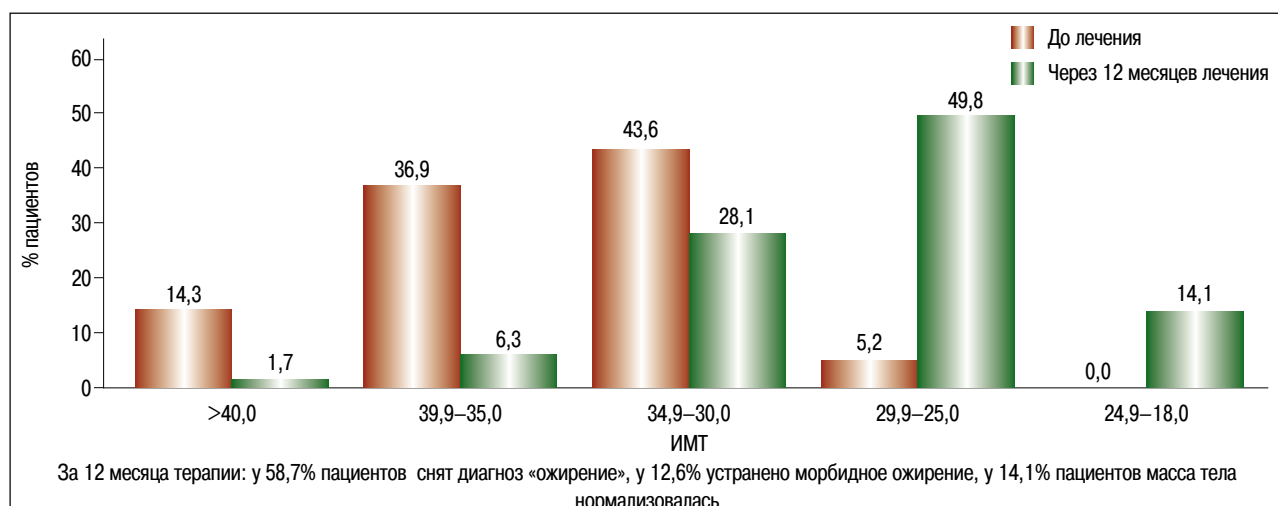


Рис. 2. Результаты 12-ти месячной терапии препаратом Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ).

Таблица 2

Группа заболеваний	Динамика массы тела в зависимости от длительности терапии и характера сопутствующих заболеваний		
	Продолжительность терапии		
	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
СД 2	-9,0±4,19 (8,8%)	-14,4±5,90 (14,0%)	-19,2±8,25 (18,1%)
Метаболические нарушения	-9,4±4,15 (9,3%)	-15,3±6,03 (15,1%)	-20,5±7,76 (20,0%)
Гинекологические заболевания	-9,8±3,94 (10,3%)	-15,4±5,81 (16,1%)	-20,1±7,64 (20,9%)

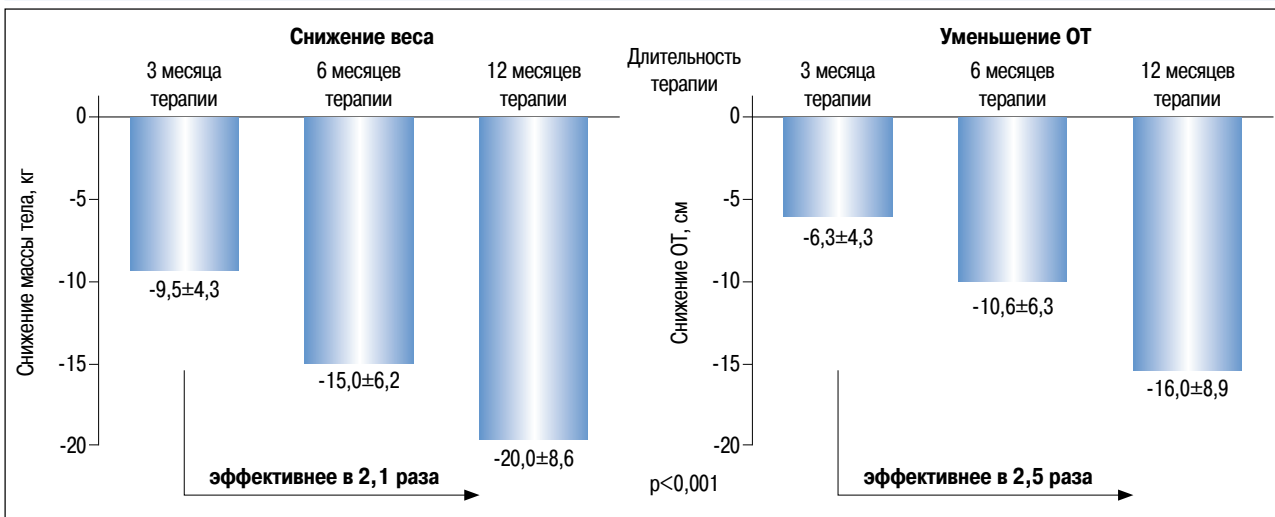


Рис. 3. Динамика массы тела и окружности талии в зависимости от длительности терапии препаратом Редуксин®.

ожирение» соответствуют критериям для назначения терапии препаратом Редуксин® (сибутрамин+МКЦ).

В ходе анализа полученных для обработки данных, часть регистрационных карт была исключена из статистической обработки по причине некорректного заполнения заявленных оцениваемых параметров исследования. Таким образом, статистической обработке были подвергнуты регистрационные карты 69 810 пациентов, данные которых были подтверждены в результате экспертной проверки и которые были в надлежащем виде переданы компании-спонсору проведения программы. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS 17.0.0. Статистическая значимость изменений рассматриваемых параметров тестировалась с помощью непараметрического подхода – критерия знаковых рангов Уилкоксона. Средние изменения показателей представлены вместе с соответствующими 95%-ными доверительными интервалами.

Длительность участия в программе определялась решением врача, желанием пациента, а также результатами начальных этапов терапии. Большинство больных

(n=41 431, 59,3%) принимали препарат на протяжении шести месяцев, у значительной части пациентов (n=26 263, 37,7%) курс терапии был увеличен до 12 месяцев, остальные (2116 человека, 3%) ограничились трехмесячной терапией. Характеристика исходных показателей выборки представлена в таблице 1.

Включение в программу пациентов, которым согласно инструкции прием препарата был противопоказан из-за возрастных ограничений, определялось решением и ответственностью лечащего врача. Самую многочисленную группу составили пациенты в возрасте от 25 до 39 лет (46,3%), за ней следует группа в возрасте от 40 до 54 лет (38,2%), группы от 18 до 24 лет и старше 55 лет составили 7,0% и 8,5% соответственно.

Одной из научных задач программы «ПримаВера» являлась оценка влияния длительной терапии Редуксином на параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов с повышенным риском возникновения нежелательных явлений. Для этого был проведен анализ сопутствующих заболеваний. В целом сопутствующая патология была зарегистрирована у 55,5%

Таблица 3

Количество пациентов, достигших клинически значимого снижения веса, в зависимости от продолжительности лечебного курса и коморбидных состояний							
Длительность терапии	Ответ на терапию	СД		Метаболические нарушения		Гинекологические заболевания	
		Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
6 мес.	<10%	2661	20,7	2198	15,6	736	11,2
	≥10–<11%	1157	9,0	944	6,7	309	4,7
	11–20%	7416	57,7	8624	61,2	3978	60,5
	>20%	1632	12,7	2325	16,5	1545	23,5
12 мес.	<10%	465	10,0	303	4,5	83	3,3
	≥10–<11%	190	4,1	168	2,5	65	2,6
	11–20%	2323	50,0	3160	47,0	1054	42,1
	>20%	1663	35,8	3093	46,0	1302	52,0

пациентов-участников программы. Сахарный диабет 2 типа был отмечен у 18,8% пациентов (n=13 167), контролируемая АГ – у 6,5% (n=4537), дислипидемия – у 4,8% (n=3337), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – у 3,3% (n=2333), метаболический синдром – у 3,7% (n=2553), заболевания суставов (остеохондроз, артрит и др) – у 3,3% (n=2330), гинекологические заболевания – у 9,8% (n=6871), заболевания ЖКТ – у 1,2% (n=839), другие заболевания – у 4,0% больных (n=2803). Результаты терапии были проанализированы как в общей выборке, так и в отдельных группах с сопутствующими заболеваниями.

Самую многочисленную подгруппу, выделенную для дополнительного анализа, составили пациенты, имеющие, помимо ожирения, другие метаболические нарушения (n=14 081): контролируемую артериальную гипертензию (n=4537), дислипидемию (n=3337), метаболический синдром (n=2 553), НТГ (n=2333), неалкогольную жировую болезнь печени (n=862), другие заболевания и состояния (n=459). Вторую группу составили пациенты, имеющие сахарный диабет 2 типа (13 167 человек). В третью группу вошли пациентки, имеющие различные гинекологические заболевания (6 927 человек): синдром поликистозных яичников (n=2070), различные формы бесплодия (n=1915), другие заболевания и состояния (n=2842).

Результаты

Динамика антропометрических показателей свидетельствует о высокой эффективности используемого препарата. Так, уже через три месяца лечения у 17 663 больных (25,3%) диагноз «ожирение» был снят; у данной категории имела место избыточная масса тела. В целом за время проведения программы у 14,1% пациентов масса тела достигла нормальных значений, у 49,8% снят диагноз «ожирение», у 23,5% удалось понизить выраженность ожирения, у 12,6% пациентов устранено морбидное ожирение, ассоциированное с развитием серьезных осложнений (рис. 2). Динамика снижения ИМТ за три месяца терапии составила $3,4 \pm 1,53$ кг/м² (в среднем $9,5 \pm 4,28$ кг), в то время как в группе шестимесячной терапии удалось добиться снижения ИМТ на $5,4 \pm 2,22$ кг/м² ($15,0 \pm 6,22$ кг) (p<0,001). В группе двенадцатимесячного лечебного курса снижение ИМТ было в 2,12 раза более значимым и составило $7,2 \pm 3,07$ кг/м² ($20,0 \pm 8,62$ кг) (p<0,001).

Влияние терапии препаратом Редуксин® на массу тела в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний представлено в таблице 2.

Среднее снижение окружности талии за 3, 6, 12 месяцев терапии составило $6,3 \pm 4,31$, $10,6 \pm 6,30$, $16,0 \pm 8,94$ см соответственно, что свидетельствует в пользу целесообразности более длительной терапии Редуксином (сIBUTРАМИН+МКЦ) для снижения количества висцерального жира и уменьшения факторов риска развития и осложнения сахарного диабета 2 типа (рис. 3).

Таким образом, динамика антропометрических показателей на фоне терапии препаратом Редуксин® пропорциональна длительности терапии и не зависит от характера сопутствующих заболеваний.

Одной из целей программы являлось определение эффективной продолжительности лечебного воздействия препарата в рамках, ограниченных инструкцией по применению. Было показано, что 45 016 (64,5%) пациентов достигли клинически значимого снижения массы тела на 10% и более в течение 6 месяцев терапии, при этом 11 846 (17,5%) пациентов снизили массу тела более чем на 20%. Согласно дизайну программы, часть пациентов, достигших клинически значимого снижения веса, но не достигших целевых значений, определенных лечащим врачом, продолжили терапию до 12 месяцев. В результате терапия в течение года у 26 263 пациентов (37,6%) обеспечила клинически значимое снижение массы тела на 10–20% и 20% и более у 13 683 (52,1%) и 11 057 (42,1%) пациентов соответственно. Уровень снижения веса у пациентов с различными коморбидными состояниями, получающих терапию Редуксином (сIBUTРАМИН+МКЦ) в течение 6 и 12 месяцев представлен в таблице 3.

Таким образом, применение препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) в течение года является обоснованным и позволяет добиться клинически значимых результатов терапии ожирения.

Важным аспектом мониторинга безопасного применения препаратов для снижения веса является контроль ответа на терапию. Первый контрольный ответ на терапию оценивался в конце второго месяца лечения: снижение массы тела по сравнению с первым месяцем терапии на 2 кг и более. В изучавшейся выборке уровень ответа на терапию был высоким: 49 914 пациентов (71,5%) преодолели порог в 2 кг. У 5295 пациентов доза была повышена до 15 мг. Следующий этап контроля происходил по завершении 3-го месяца лечения: критерием ответа на терапию являлось снижение массы тела на 5% от исходной. В связи с недостаточным эффектом через три месяца терапии только 1718 пациентов (2,4%) прекратили прием препарата, в то время как 64 574 человек (92,5%) снизили массу тела на 5% и более от исходных значений (доза 10 мг назначалась 39 939 больным – 59,0%, 15 мг – 27 755 пациентам – 41,0%). В дальнейшем изменение дозы определялось результатами терапии и степенью удовлетворенности

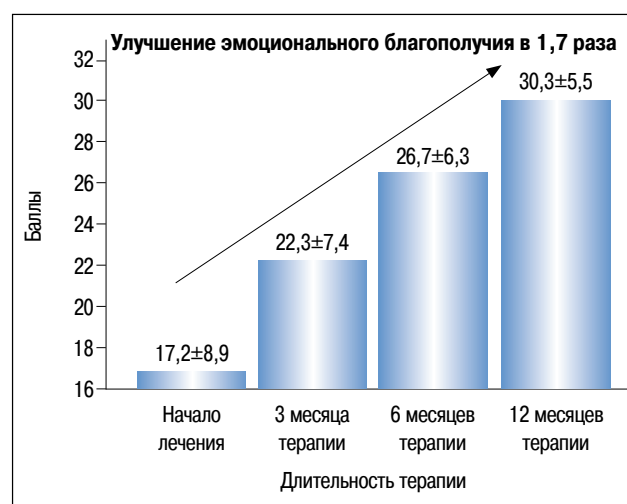


Рис. 4. Изменение общего благополучия пациентов на фоне снижения веса при приеме препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ).

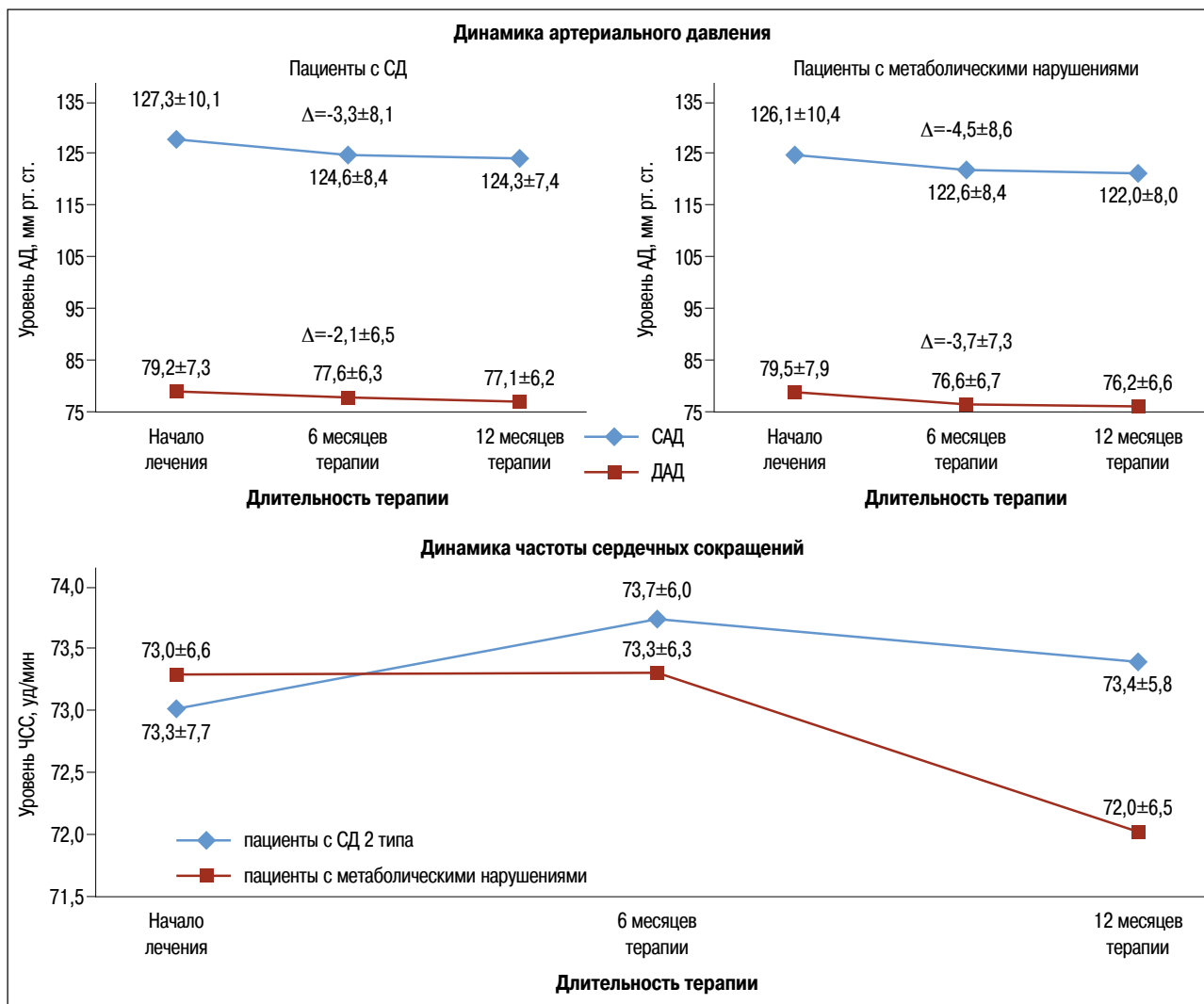


Рис. 5. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы у пациентов с ожирением и коморбидными состояниями на фоне терапии препаратом Редуксин® (p<0,001).

ими пациента, а также решением врача. В результате по окончании шести месяцев терапии 31 228 человек (46,1%) принимали препарат в дозе 10 мг, а 36 467 больных (53,9%) – в дозе 15 мг. В группе двенадцатимесечного наблюдения 14 112 больных (53,7%) завершили лечение на дозе 10 мг, а 12 151 человек (46,3%) – на дозе 15 мг. Стоит отметить, что пациенты, принимающие препарат в дозе 10 мг в течение всего периода наблюдения, также смогли достичь целевых значений снижения массы тела. Это особенно важно для пациентов, у которых применение более низкой дозы Редуксина обусловлено наличием сопутствующих заболеваний.

Еще одним параметром контроля рисков терапии, который важно оценивать в рамках длительного (4–6 месяцев) применения Редуксина, является обратный набор массы тела, т.е. ее увеличение на 3 кг от ранее достигнутого снижения веса. Среди пациентов, ответивших на терапию (по оценке на 3-й месяц лечения), обратный набор веса зарегистрирован лишь в 0,41% случаев. Возможной причиной было отсутствие приверженности пациентов терапии и рекомендациям врача.

В ходе программы проводилась оценка влияния терапии на качество жизни, с этой целью использовался «Опросник по оценке общего самочувствия и эмоцио-

нального благополучия пациентов (русскоязычная валидированная версия The Well-Being Questionnaire, 12 – Item). Опросник W-BQ12 был изначально задуман К. Брэдли в 1982 году как метод оценки степени 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. В рассматриваемых группах уменьшение массы тела и окружности талии сопровождалось снижением частоты негативных переживаний (согласно шкале негативного благополучия), повышением активности пациента, уровня эмоционального благополучия, т.е. в конечном итоге улучшением качества жизни в целом (рис. 4). При этом у пациентов, закончивших шести – или двенадцатимесячный курс терапии Редуксином (сибутрамин+МКЦ), наблюдались более выраженная положительная динамика показателей благополучия и активности по сравнению с пациентами, закончившими трехмесячный курс терапии.

Важнейшей составляющей алгоритма мониторинга безопасной фармакотерапии ожирения является кон-

троль состояния сердечно-сосудистой системы. В рамках программы «ПримаВера» были выставлены жесткие параметры безопасности, которые контролировались каждые две недели на протяжении первых трех месяцев терапии, и ежемесячно в течение 4–6-го месяцев терапии и каждые 3 месяца в течение 7–12-го месяцев терапии. Если во время двух последовательных визитов отмечались повышение САД и ДАД на 10 мм рт. ст., уровень АД выше 145/90 мм рт. ст. или учащение пульса на 10 ударов в минуту, терапию препаратом Редуксин® рекомендовалось прекратить. Однократное повышение хотя бы одного из показателей АД или ЧСС на 10 единиц между любыми двумя визитами наблюдалось у 18 151 (26,0%) пациентов. Повышение рассматриваемых показателей на 10 единиц на двух последовательных визитах за весь период терапии наблюдалось в среднем у 2,57% пациентов (n=1794), что проявлялось, в основном, в первые три месяца терапии.

В рассматриваемых группах благодаря контролю терапии не наблюдалось значимого изменения уровня частоты сердечных сокращений ни у пациентов, закончивших трехмесячный курс терапии, ни у пациентов, принимавших Редуксин® полгода или год (+0,22 уд/мин, -0,37 уд/мин и -0,86 уд/мин соответственно) (p<0,001). Эти показатели не превышали 1 единицы и, скорее всего, были связаны с погрешностями измерений. Т.е. можно с уверенностью говорить о том, что терапия Редуксином (сIBUTРАМИН+МКЦ) не приводит к ухудшению показателей ЧСС. В течение 12 месяцев терапии наблюдалось снижение САД и ДАД соответственно на 2,36 и 2,09 мм рт. ст., что соответствует известным данным о положительном влиянии снижения массы тела на сердечно-сосудистую систему. Интересно отметить, что даже у пациентов из групп сахарного диабета 2 типа и метаболических нарушений, т.е. больных с высоким риском развития осложнений, снижение веса при длительной (более шести месяцев) терапии Редуксином под контролем врача сопровождалось снижением уровня САД ($\Delta = -3,3$ мм рт.ст./-4,5 мм.рт.ст) и ДАД ($\Delta = -2,1$ мм рт.ст./-3,7 мм рт.ст) и не приводило к повышению ЧСС ($\Delta = -0,1$ уд/мин /-1,0 уд/мин) (рис. 5).

В рамках программы была продемонстрирована хорошая переносимость препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) как при 6-, так и при 12-месячной терапии. Нежелательные явления были зарегистрированы у 2903 человек (4,1%) из них, по мнению врачей, причинно-следственная связь с приемом Редуксина может быть оценена как вероятная или определенная у 42% из этих пациентов (1219, 1,7%), возможная (т.е. не исключены и другие причины) – у 36% (1045, 1,5%). Эти данные согласовываются с данными предыдущих, в том числе неинтервенционных исследований, посвященных оценке безопасности применения Редуксина. Серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, зарегистрировано не было. Наибольшую долю нежелательных явлений составили единичные неповторяющиеся нежелательные явления (29%). Наиболее частые нежелательные явления распределились следующим образом: сухость

во рту – 39,0%, головные боли – 22,0%, бессонница – 19,5%, повышение АД – 7,3%, тахикардия – 4,9%, депрессия – 7,3% жалоб. Как правило, эти явления были выражены слабо и уменьшались по мере продолжения приема препарата. Возникшие нежелательные явления послужили причиной выбывания из программы только для 127 (0,18%) пациентов. У подавляющего большинства больных не потребовалось отмены препарата из-за нежелательных явлений.

Заключение

Анализ результатов программы «ПримаВера», в который была включена выборка из 69 810 пациентов, принимающих препарат Редуксин® по назначению врача в рутинной клинической практике, позволяет сделать следующие выводы:

- препарат Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) позволяет добиться клинически значимых результатов лечения ожирения у больных с широким спектром сопутствующих заболеваний;
- эффективной продолжительностью лечебного воздействия препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) следует считать терапию в течение минимум 6 месяцев. При необходимости возможно увеличение длительности терапии до 12 месяцев;
- снижение веса на фоне терапии Редуксином (сIBUTРАМИН+МКЦ) оказывает положительное влияние на параметры общего самочувствия и эмоциональный статус пациентов и приводит к улучшению качества жизни пациентов;
- польза от применения препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН+МКЦ) у пациентов, не имеющих противопоказаний, превышает возможные риски.

Таким образом, в рамках программы «ПримаВера» было подтверждено положительное влияние препарата Редуксин® на динамику веса пациентов и отсутствие серьезных рисков проводимой терапии и серьезных нежелательных явлений при применении препарата Редуксин® под наблюдением врача. Участие в наблюдательной программе «ПримаВера» и постоянный мониторинг терапии позволили большему количеству врачей приобрести опыт применения препарата центрального действия для лечения ожирения, а также большему количеству пациентов эффективно и безопасно снизить массу тела. Проведение подобных программ позволяет не только реализовать принципы активного мониторинга эффективности и безопасности применения сIBUTРАМИНА в существующей клинической практике, но и сформировать у врачей навыки обоснованного назначения лекарственных препаратов для снижения веса, что позволит более эффективно бороться с эпидемией ожирения и улучшить качество жизни больных.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена при участии фармацевтической компании «Промомед».

Литература

- Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. 2013; 339(6116):172–177.
- Seger JC, Horn DB, Westman EC, et al. Obesity Algorithm. American Society of Bariatric Physicians website: American Society of Bariatric Physicians, 2014.
- Ng M, Fleming T, Robinson M 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. *Lancet* 2014, 6736(14), 1 – 16.
- Withrow D, Alter D A. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev*. 2011; 12: 131 – 141.
- Hotamisligil G S, Arner P, Caro J F. et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995; 95, 2409–2415.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444(7121): 860-867.
- Weisberg S P, McCann D, Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112, 1796–1808.
- Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2014;63(4):250-259
- Glass C K , Olefsky J. Inflammation and lipid signalling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab*, 2012; 15, 635 – 645.
- Brestof J R, Artis D. Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease. *Cell*. 2015; 161, 146 – 157.
- Rosenquis K, Massaro JM, Pedley A et al. Fat Quality and Incident Cardiovascular Disease, All-Cause Mortality, and Cancer Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 227-234.
- Yumuk V, Fruhbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Obes Facts*. 2014; 7: 96–101.
- Fruhbeck G, Toplak H, Woodward E, Halford JC, Yumuk V, and the European Association for the Study of Obesity. Need for a paradigm shift in adult overweight and obesity management – an EASO position statement on a pressing public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. 2014; 7: 408–416.
- Jensen M D, Ryan D H, Apovian C M et al. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (25 Pt B), 2985–3023.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Obesity: identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults: partial update of CG43. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
- Ryan D, Heaner M. Guidelines (2013) for managing overweight and obesity in adults. Preface to the full report. *Obesity (Silver Spring)*2014; 22 (suppl 2): S1–3.
- Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI. AACE Advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. <https://www.aace.com/files/2014-advanced-framework-for-a-new-diagnosis-of-obesity-as-a-chronic-disease.pdf> (accessed Jan 15, 2015).
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):342-362.
- Рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов. Диагностика и лечение ожирения у взрослых. Под редакцией И.И. Дедова. М, 2009.
- Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J. et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab*, 2016; 23, 1-11.
- The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369(2): 145–154.
- Atkinson R. Current status of the field of obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 1-2.
- Jones BJ, Bloom S R. The New Era of Drug Therapy for Obesity: The Evidence and the Expectations. *Drugs*. 2015; 75(9): 935-945.
- Вольская Е.А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов. Качественная клиническая практика, 2011 г., №1, 19-24.

Дедов Иван Иванович

акад. РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Мельниченко Галина Афанасьевна

акад. РАН, директор Институт клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Романцова Татьяна Ивановна

д.м.н., профессор, зав. учебной частью кафедры эндокринологии Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
E-mail: romantsovatatiana@rambler.ru