

# Преимущества долгосрочного управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена



Пьяных О.П.<sup>1</sup>,  
Гусенбекова Д.Г.<sup>2</sup>,  
Аметов А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 219 Департамента здравоохранения города Москвы», 125373, г. Москва, Российская Федерация

Актуальной задачей современной эндокринологии по-прежнему остается поиск оптимального терапевтического подхода, повышающего эффективность управления метаболическим здоровьем пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена. Монотерапия препаратами, зарегистрированными в России для лечения ожирения, у пациентов, имеющих нарушенную гликемию натощак и нарушенную толерантность к глюкозе, не всегда приводит к достижению целевых показателей гликемии и других маркеров метаболического статуса в связи с выраженной инсулинорезистентностью, эндокринной активностью висцеральной жировой ткани, продуцирующей провоспалительные адипокины, а также в связи с расстройствами пищевого поведения. Поэтому возникает необходимость интенсификации терапии с использованием двух препаратов, часто приводящей к снижению комплаентности больных. Создание фиксированных комбинаций, действующих на различные патогенетические звенья, решает проблему достижения терапевтической цели и улучшает приверженность пациента долгосрочному лечению.

В статье представлены результаты наблюдательного исследования, демонстрирующие преимущества терапии фиксированной комбинацией сибутрамина и метформина в течение 12 мес в достижении метаболического здоровья. Были продемонстрированы не только высокая эффективность используемого препарата в отношении уменьшения массы тела, но и снижение липотоксичности, нормализация углеводного и липидного обмена, снижение уровней лептина и постпрандиального грелина, у большинства пациентов решена проблема нарушения пищевого поведения. К концу исследования отмечалось статистически значимое улучшение показателей качества жизни обследуемых пациентов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Пьяных О.П., Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С. Преимущества долгосрочного управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 40–48. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48

Статья поступила в редакцию 11.05.2020. Принята в печать 18.06.2020.

## Ключевые слова:

ожирение, предиабет, метаболическое здоровье, метформин, сибутрамин, Редуксин® Форте

Advantages of long-term management the metabolic health in patients with obesity and early disorders of carbohydrate metabolism

P'yanykh O.P.<sup>1</sup>,  
Gusenbekova D.G.<sup>2</sup>,  
Ametov A.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,  
125993, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> City Polyclinic No. 219 of the Moscow City Healthcare Department,  
125373, Moscow, Russian Federation

The current task of modern endocrinology is still to find the optimal therapeutic approach that increases the effectiveness of managing the metabolic health in patients with obesity and early disorders of carbohydrate metabolism. Monotherapy with drugs registered in Russia for the treatment of obesity in patients with impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, does not always lead to the achievement of targets for glycemia and other markers of metabolic status due to severe insulin resistance, endocrine activity of visceral adipose tissue that produces Pro-inflammatory adipokines, and eating disorders. In this connection, there is a need to intensify therapy with the use of two drugs, which often leads to a decrease in patients' compliance. Creating fixed combinations that act on various pathogenetic links solves the problem of achieving the therapeutic goal and improves the patient's commitment to long-term treatment.

The article presents the results of an observational study demonstrating the benefits of therapy with a fixed combination of Sibutramine and Metformin for 12 months in achieving metabolic health. It displays not only the high effectiveness of the drug in weight loss, but also a reduction in lipotoxicity, normalization of carbohydrate and lipid metabolism, a decrease in leptin and postprandial ghrelin, in most patients, the problem of eating disorders was solved. By the end of the study, there was a statistically significant improvement in the quality of life of the examined patients.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**For citation:** P'yanykh O.P., Gusenbekova D.G., Ametov A.S. Advantages of long-term management the metabolic health in patients with obesity and early disorders of carbohydrate metabolism. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (2): 40–8. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48 (in Russian)

**Received** 11.05.2020. **Accepted** 18.06.2020.

**О**жирение является основным фактором риска ряда хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире, затрагивая не только взрослых, но также детей и подростков [1]. Высокий кардиометаболический риск имеют пациенты с висцеральным типом ожирения, в патофизиологической основе которого лежат инсулинорезистентность (ИР) и хроническое медленно прогрессирующее воспаление [2]. В связи с этим в современной классификации ожирения появились понятия «метаболически здоровый и нездоровый фенотипы» [3]. В большинстве исследований отправной точкой для определения понятия «метаболически нездорового» ожирения служат такие критерии, как окружность талии (ОТ), уровни триглицеридов (ТГ) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина, С-реактивного белка (СРБ), индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, показатели артериального давления (АД) [4–7].

Энергетический обмен регулируется множеством центральных и периферических медиаторов. Такие белковые гормоны, как лептин и грелин, оказывают антагонистическое и синергическое воздействие на центры голода и насыщения и играют большую роль у пациентов с ожирением [8]. Как известно, гормон лептин преимущественно секретируется адипоцитами белой жировой ткани. У пациентов с ожирением, как правило, развивается лептинорезистентность с повышением уровня лептина в сыворотке крови, которую связывают с нарушением переноса гормона транспортными белками или растворимыми рецепторами лептина через гематоэнцефалический барьер, дефектом гена рецепторов лептина [8].

**Keywords:** obesity, prediabetes, metabolic health, metformin, sibutramine, Reduxine® Forte

Орексигенный гормон грелин секретируется в желудке и обладает такими эффектами, как повышение аппетита и уровня глюкозы в крови, стимуляция секреции гормона роста, пролактина и адренокортикотропного гормона, влияет на сон и поведение. Грелин активирует нейроны гипоталамуса и аркуатных ядер, что приводит к положительному энергетическому балансу благодаря стимуляции потребления пищи и снижению утилизации жира. Рецептор грелина (GhRL) связан с белком G и имеет 3 полиморфизма: Arg51Gln, Leu72Met (rs696217) и Gln90Leu (rs4684677).

В исследованиях было выявлено, что носители гетерозиготного варианта полиморфизма Leu72Met имели достоверно более высокий индекс массы тела (ИМТ), ожирение у них развилось в более раннем возрасте, отмечался высокий риск развития метаболического синдрома [9]. У здорового человека уровень грелина повышается перед едой и быстро снижается после приема пищи. Известно, что у пациентов с ожирением уровень грелина после еды не снижается, приводя к низкой насыщенности пищей и стимулируя переедание.

Еще одной важной проблемой являются расстройства пищевого поведения (ПП), которые широко распространены среди лиц с избыточной массой тела и ожирением. Формированию неправильных пищевых стереотипов способствуют нарушения в синтезе и секреции гормонов, регулирующих аппетит (серотонин, грелин, лептин и т.д.), а также нарушения циркадного ритма, состояние хронического стресса, особенно в воспитании и личности [10]. Выделяют 3 разновидности нарушения пищевого стереотипа: экстернальный, эмоциогенный, ограничительный.

*Экстернальный тип ПП* характеризуется повышенной реакцией на внешние стимулы к приему пищи: вид, запах пищи, а не на внутренние, гомеостатические стимулы (уровень глюкозы

и свободных жирных кислот в крови, наполненность желудка, его моторика). При *эмоциогенном* ПП человек начинает есть, если он расстроен, одинок, обижен, разочарован. Данный тип характеризуется гиперфагической реакцией на стресс, пониженной стрессоустойчивостью, склонностью к тревожности и депрессии, психической незрелостью. *Ограничительное* ПП характеризуется чрезмерными ограничениями в питании с последующей «диетической депрессией», срывом, эмоциональным переизбытком [11].

В настоящее время несмотря на предпринимаемые меры сохраняются высокими распространённость ожирения и смертность от коморбидных состояний. Актуальной задачей современной эндокринологии является поиск оптимального терапевтического подхода, повышающего эффективность управления «метаболически нездоровым» ожирением.

Современные исследователи обращают внимание на то, что проблемы фармакотерапии ожирения принципиально обусловлены борьбой с сильным эволюционным стремлением сохранить запасы калорий, что тесно связано с энергетическим дисбалансом, лежащим в основе заболевания. Поэтому стимуляция термогенеза – одно из перспективных направлений в терапии ожирения. Только недавно появились данные, что бурая жировая ткань функционирует и во взрослом возрасте [12]. Это открытие, а также возможности дифференциации белой жировой ткани в бежевую сделали термогенные адипоциты объектом пристального внимания исследователей как потенциальной мишени фармакотерапии ожирения [13]. Активация бурой жировой ткани способствует окислению липидов и повышению утилизации глюкозы. Экспериментальные исследования показали, что сибутрамин повышает активность бурой жировой ткани у грызунов в 18 раз. Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина устраняет характерное при снижении массы тела замедление скорости основного обмена, что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса [14].

Монотерапия препаратами, зарегистрированными в России для лечения ожирения, у пациентов с нарушениями углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе), не всегда приводит к достижению целевых показателей гликемии и других маркеров метаболического здоровья в связи с выраженной ИР, эндокринной активностью висцеральной жировой ткани, продуцирующей провоспалительные адипокины, расстройствами ПП.

Метформин обладает рядом эффектов, которые позволяют повысить эффективность терапии ожирения в отношении улучшения кардиометаболического прогноза и снижения рисков прогрессирования нарушений углеводного обмена [15]. Создание фиксированных комбинаций, действующих на различные патогенетические звенья, решает проблему достижения терапевтической цели и улучшает приверженность пациента к долгосрочному лечению. В январе 2019 г. в России был зарегистрирован новый комбинированный препарат для лечения ожирения Редуксин® Форте.

Лекарственный препарат Редуксин® Форте представляет собой фиксированную комбинацию метформина (850 мг) и сибутрамина (10 или 15 мг) в одной таблетке. Представляет клинический интерес эффективность приема данного препарата в течение 12 мес с оценкой различных маркеров метаболического здоровья.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 78 пациентов (19 мужчин и 59 женщин) с ожирением: ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин в сочетании с ранними нарушениями углеводного обмена, соответствующими предиабету: нарушенная гликемия натощак (НГН), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или их сочетание, и дислипидемией – таким образом, у всех пациентов имел место метаболический синдром или «метаболически нездоровое ожирение».

*Критерий включения* пациентов в исследование – отсутствие противопоказаний к приему препарата Редуксин® Форте, согласно инструкции по применению. Пациенты принимали препарат однократно по 1 таблетке в первой половине дня на протяжении 12 мес. Титрацию дозы препарата осуществляли согласно разработанным рекомендациям. Медикаментозная терапия сочеталась с рекомендациями по модификации образа жизни, включающими изменение калорийности и режима питания, адекватную физическую нагрузку.

Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Методы обследования включали сбор анамнеза, измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, окружности талии, бедер и их соотношение). ИМТ рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>). Для оценки степени выраженности липотоксичности определяли концентрацию свободных жирных кислот (СЖК) в плазме. Для изучения липидного обмена определяли концентрации в плазме крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Регулярно оценивали параметры сердечно-сосудистой системы (АД, ЧСС). Для изучения углеводного обмена в плазме венозной крови измеряли концентрацию глюкозы, уровень HbA<sub>1c</sub> (1 раз в 3 мес) и иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак. ИР оценивалась с использованием индексов НОМА IR:

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин сыворотки натощак (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Гормональную функцию жировой ткани оценивали по содержанию лептина в крови (референсные значения 1,1–11 нг/л). Уровень грелина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом натощак после 10–12-часового голодания и в постпрандиальный период (референсные значения – 0–100 нг/л). Для определения типа ПП использовали голландский опросник DEBQ (The Dutch Eating Behavior Questionnaire; T. van Strein и соавт., 1986). Также анализировали дневники питания пациентов. Для оценки качества жизни пациентов использовали стандартизированные опросники IWQOL-Lite («Влияние массы тела на качество жизни») и SF-36.

Обработка полученных результатов проведена с помощью статистического пакета программ Statistica 9.0 методами непараметрической статистики. Количественные показатели описаны в терминах среднего значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Для выявления взаимосвязей различных параметров проводили корреляционный анализ по Спирмену. Достоверные межгрупповые различия оценивали с помощью теста Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Результаты считали значимыми при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

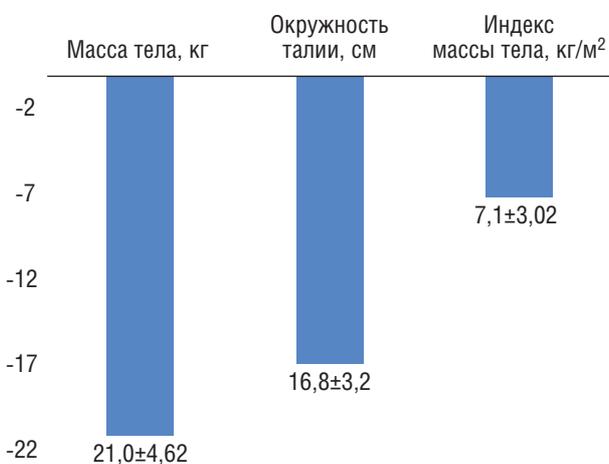
## Результаты и обсуждение

ИМТ обследованных больных варьировал от 30 до 38 кг/м<sup>2</sup> (среднее значение – 34,05±3,72 кг/м<sup>2</sup>). ОТ у пациентов была достоверно увеличена и в среднем по группе у мужчин и женщин составила 112,81±4,79 и 95,31±5,21 см соответственно. Отношение ОТ/ОБ при разделении по полу составило 0,98±0,05 у мужчин и 0,90±0,07 у женщин, что свидетельствовало об абдоминальном типе ожирения. Относительное распределение пациентов по возрастным подгруппам в зависимости от пола было сходным. Большинство пациентов относились к возрастным группам «30–39», «40–54» и составили у женщин соответственно 32,16 и 52,16%, а у мужчин – 33,26 и 51,04%. В целом, распределение пациентов по возрастным подгруппам 18–24, 25–29, 30–39, 40–54, 55+ составило 0,5; 6,9; 32,7; 51,6 и 8,3% соответственно.

Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1.

Динамика антропометрических показателей свидетельствует о высокой эффективности используемого препарата в отношении снижения массы тела (рис. 1). Так, динамика снижения ИМТ за 3 мес терапии составила 3,6±1,1 кг/м<sup>2</sup> (в среднем 9,8±4,2 кг), за 6 мес – 5,5±2,6 кг/м<sup>2</sup> (15,9±5,4 кг), а за 12 мес – 7,1±3,02 кг/м<sup>2</sup> (21,0±4,62 кг) ( $p<0,001$ ). Снижение ОТ за 3, 6 и 12 мес терапии в среднем составило 7,3±2,8, 13,1±6,4 и 16,8±3,2 см соответственно, что свидетельствует в пользу целесообразности более длительной терапии препаратом Редуксин® Форте для снижения количества висцерального жира и уменьшения риска развития осложнений, таких как СД2 и ССЗ.

Для большинства препаратов критерием стартовой эффективности является снижение массы тела не менее чем на 5% за 3 мес применения, в противном случае лекарственное средство отменяется. Известно, что снижение массы тела на 5% от исходных значений улучшает мультиорганный чувствительность к инсулину и функцию β-клеток [16]. Дальнейшее снижение массы тела за счет уменьшения объема висцерального жира обеспечивает дополнительные преимущества в отношении прогноза кардиометаболических исходов. В течение 3 мес снижения массы тела на 5% и более достигли 92,5% пациентов, а в течение года у 94,4% этот показатель составил ≥10%.



**Рис. 1.** Динамика антропометрических показателей на фоне терапии препаратом Редуксин® Форте в течение 12 мес ( $p<0,001$ )

**Таблица 1.** Исходные характеристики популяции наблюдения

Показатель	Значение
Возраст, годы	46,6±10,5
Масса тела, кг	101,29±14,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,05±3,72
Окружность талии, см	103,58±7,03
САД, мм рт.ст.	126,6±9,7
ДАД, мм рт.ст.	80,3±7,3
ЧСС, в минуту	76±4,2
Глюкоза, ммоль/л	6,3±1,28
HbA <sub>1c</sub> , %	5,8±1,1
НОМА-IR	3,26±1,27
ТГ, ммоль/л	2,9±2,1
ОХС, ммоль/л	6,2±1,1
ЛПНП, ммоль/л	3,58±1,1
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,8
СЖК, мг-экв/л	0,56±0,24
Лептин, нг/мл	43,3±3,48
Грелин, нг/мл	41,1±1,2

**Примечание.** САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений. Расшифровка других аббревиатур дана в тексте.

Как отмечено в табл. 1, большинство исходных биохимических показателей пациентов были вне референсных значений и подтверждали риск развития ССЗ. В ходе исследования было показано, что снижение массы тела на фоне приема Редуксина Форте способствует дополнительному снижению атерогенных фракций липидов. Так, в результате 12-месячного курса терапии наблюдалось снижение уровня ТГ на 0,43±0,3 ммоль/л (14%), ОХС – на 0,78±0,67 ммоль/л (13%), ЛПНП – на 0,61±0,5 ммоль/л (19,6%) и повышение ЛПВП на 0,15±0,2 ммоль/л (14%) от исходного уровня. Изменения были статистически достоверными ( $p<0,05$ ). В целом, включение в терапию пациентов с ожирением, предиабетом и дислипидемией препарата Редуксин® Форте способствовало нормализации показателей липидного обмена более чем у 80% обследуемых.

В конце исследования у пациентов достоверно снизился уровень СЖК – с 0,56±0,24 до 0,45±0,23 мг-экв/л, или на 20,3% ( $p<0,001$ ), что, как известно, отражает снижение выраженности липотоксичности на уровне печени и β-клеток поджелудочной железы.

Через 48 нед применения Редуксина Форте у пациентов наблюдалось достоверное снижение глюкозы крови натощак на 0,82±0,6 ммоль/л (13,1%) ( $p<0,001$ ). При этом уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) снизился на 0,42±0,05% и составил 5,38±0,9 ( $p<0,001$ ). Предиабет – обратимое состояние, и в данном исследовании достижение нормальных значений параметров гликемии наблюдалось у 99,3% пациентов.

**Таблица 2.** Оценка инсулинорезистентности пациентов в зависимости от окружности талии

Женщины				Мужчины			
окружность талии, см	<i>n</i>	доля пациентов с НОМА >2,7%	средний НОМА	окружность талии, см	<i>n</i>	доля пациентов с НОМА >2,7%	средний НОМА
85–89	21	73,90	3,1±1,0*	95–99	3	67	3,34±0,9
90–94	22	85	3,58±1,2*	99–103	6	83	3,79±1,1*
≥95	16	100	4,11±1,1*	≥104	10	100	4,1±0,6*

\* –  $p < 0,05$ .

При диагностике ожирения и оценке кардиометаболического риска повышенное внимание должно уделяться ОТ – известно, что увеличение этого показателя выше нормальных значений (80 см у женщин и 94 см у мужчин) является маркером наличия висцерального ожирения, а следовательно, развития ИР и других компонентов метаболического синдрома. Полученные нами данные также соответствуют этому утверждению. Было показано, что увеличение ОТ коррелирует с повышением частоты и степени развития ИР у пациентов с ожирением (табл. 2).

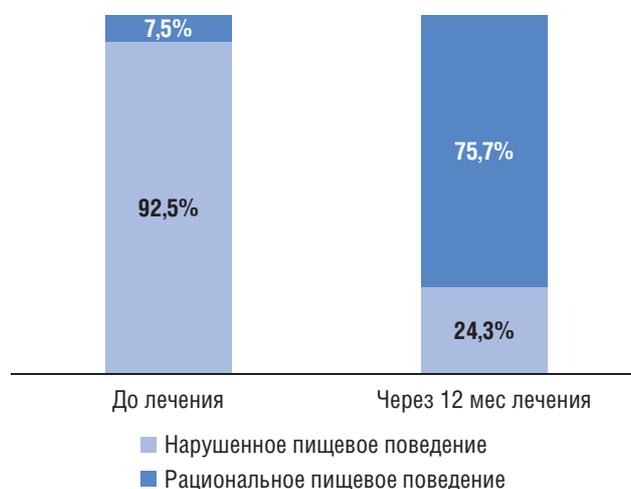
В конце исследования на фоне 12-месячной терапии препаратом Редуксин® Форте нормализация индекса НОМА-IR наблюдалась у 100% пациентов. Можно утверждать, что клинически значимое снижение массы тела на фоне терапии препаратом Редуксин® Форте и повышение чувствительности периферических тканей к инсулину за счет действия метформина способствует повышению эффективности терапии в отношении компенсации параметров углеводного обмена. Таким образом, снижение массы тела в течение 48 нед сопровождалось значимым улучшением углеводного и липидного обмена, а также снижением выраженности резистентности к инсулину и липотоксичности.

В целом по популяции наблюдения было отмечено некоторое снижение систолического АД (в среднем на 4,4 мм рт.ст.), диастолического АД (в среднем на 2,1 мм рт.ст.), частоты сердечных сокращений (на 1,2 в минуту) ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствовали о хорошей переносимости пациентами принимаемого препарата. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Среди отмеченных нежелательных явлений встречались сухость во рту, нарушения сна, потливость, а также имели место головные боли, тошнота, учащенное сердцебиение. 2 пациента отметили однократное повышение АД >145/90 мм рт.ст. Все побочные эффекты носили временный характер и не требовали прекращения лечения. Общая частота нежелательных явлений не превышала 8,9%, несмотря на то что в исследовании участвовали пациенты с высоким риском развития побочных эффектов (имеющие в качестве сопутствующих заболеваний контролируруемую артериальную гипертензию I–II степени).

При анализе дневников питания было выявлено, что у большинства пациентов (95,4%) отмечался нерегулярный характер питания. Нарушение калорийности пищи было вызвано отсутствием завтраков (25,7%), приемом пищи в вечернее и ночное

время (72,1%), частыми перекусами (96%). Причем 97,8% женщин и 76% мужчин отметили преобладание в рационе мучных и кондитерских изделий. Через 6 мес лечения нерегулярность приема пищи сохранялась только у 46,2% пациентов, через 12 мес – у 15,6%. Большинство пациентов (92,5%) имели нарушение ПП по типу эмоциогенного (61,0%), экстернального (45,4%) и ограничительного (9,1%). На фоне проводимого лечения в 4,7 раза меньше стало пациентов с эмоциогенным типом ПП, в 5,8 раза – с экстернальным, в 1,9 раза – с ограничительным ПП. По окончании приема препарата 75,7% пациентов соблюдали рациональный тип и выработали правильные привычки питания.

Важно отметить и снижение общей калорийности рациона. Уже за 4 нед терапии произошло снижение калорийности при приеме пищи на 26% (1905,5±654 ккал по сравнению с 2575±753 ккал на старте терапии), а за 3 мес этот показатель составлял до 36% (1648±852 ккал). В целом лечение Редуксин® Форте облегчало пациентам соблюдение рекомендаций по питанию, способствовало сокращению объема потребляемой пищи, нормализации пищевого поведения и выработке у пациентов правильных пищевых стереотипов. Большинство пациентов отметили снижение частоты незапланированных приемов пищи, исчезновение потребности в вечерних приемах пищи. 89% пациентов удалось добиться и удержать в течение года терапии индивидуальные целевые значения калорийности суточного рациона.

**Рис. 2.** Распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия нарушений пищевого поведения до и после терапии препаратом Редуксин® Форте

# ЭВОЛЮЦИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

## Редуксин® Форте

метформин + сибутрамин



### Потенцирование эффекта\*



Повышение  
эффективности  
терапии

### Синергизм действия\*



Улучшение  
переносимости  
терапии

### Фиксированная комбинация\*



Повышение  
приверженности  
к терапии

## УСИЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ В 1 ТАБЛЕТКЕ

### Редуксин® Форте\*\*

**МНН:** Метформин + Сибутрамин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, которые содержат метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 10,0 мг или метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 15,0 мг. **Показания к применению:** Снижение массы тела при алиментарном ожирении у пациентов с индексом массы тела 27 кг/м<sup>2</sup> и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией или снижением массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек и/или печени; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет и старше 65 лет; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт. ст.); **С осторожностью** следует назначать препарат при следующих состояниях: аритмии в анамнезе; хронической недостаточности кровообращения; заболеваниях коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардии); глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы; холелитиазе; артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе); неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе); эпилепсии; нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести; моторных и вербальных тиках в анамнезе; склонности к кровотечению, нарушению свертываемости крови; приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов; лицам старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. **Способ применения и дозы:** Препарат Редуксин® Форте принимается внутрь 1 раз в сутки утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 5% и более, то доза увеличивается до 850 мг + 15 мг в сутки. Лечение препаратом Редуксин® Форте не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым в течение 3-х месяцев лечения не удается достигнуть 5% уровня снижения массы тела. Лечение не следует продолжать, если пациент вновь прибавляет в массу тела 3 кг и более. Длительность лечения не должна превышать 1 года. Лечение препаратом Редуксин® Форте должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями. **Побочное действие:** сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение артериального давления, запор, повышенное потоотделение, лактоацидоз, желудочно-кишечные расстройства; кожные высыпания; нарушение показателей функции печени. Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения, их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, незначительный и обратимый характер. Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

## ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

\* Pradum Pundlikrao Indian Journal of Novel Drug Delivery, 9 (1), 2017; А.С. Аметов с соавт. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019, Т8, №2

\*\* Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин® Форте. ЛП-005315 от 25.01.19

ООО «ПРОМОМЕД ДМ»

129090, Россия, г. Москва, Проспект Мира д.13, стр. 1, оф. 107/2.

Тел.: + 7 (495) 640-25-28; факс: + 7 (495) 640-25-27



Таблица 3. Динамика показателей качества жизни пациентов на фоне проводимой терапии

Показатель	Начало исследования (LS mean ± SD)	Изменение показателя при завершении исследования (LS mean ± SD)	Доля пациентов с максимальной суммой баллов по оцениваемым шкалам, %
IWQOL-Lite total	72,13±17,01	11,66±0,34	1,3/20,2
Физическое функционирование	70,1±20,6	15,43±0,32	10,1/65,2
Самооценка	62,13±24,5	15,86±0,42	5,1/70,1
Сексуальная жизнь	76,42±25,43	12,41±0,42	39,1/62,3
Социальный стресс	82,87±20,23	9,02±0,27	39,2/72,4
Работа	85,77±17,24	10,1±0,23	47,2/74,2
SF-36 PhS (физический компонент)	60,66±5,17	16,87±6,17	26,15/46,28
SF-36 MhS (психический компонент)	50,75±9,17	17,42±7,13	34,25/56,8
Физическое функционирование	66,02±7,47	18,32±0,15	14,6/41,5
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	59,12±7,26	16,92±0,15	41,2/62,3
Интенсивность боли	70,2±10,11	15,14±0,23	45,6/61,2
Общее состояние здоровья	47,3±7,76	17,1±0,3	3,2/20,1
Жизненная активность	50,75±9,21	19,12±0,2	1,8/40,1
Социальное функционирование	64,7±6,78	17,5±0,25	63,4/75,2
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	61,2±6,82	16,1±0,2	64,2/76,2
Ментальное здоровье	54,5±8,31	16,96±0,17	9,2/35,2

В качестве маркера выработки правильного стереотипа питания можно использовать динамику уровня грелина на фоне медикаментозной терапии ожирения. Известно, что у пациентов с ожирением уровень грелина после еды не снижается, приводя к низкой насыщаемости пищей и стимулируя переизбыток. В начале исследования при определении уровня грелина натощак у пациентов отмечались различные показатели, в целом не выходящие за пределы референсных значений (41,1±1,2 нг/мл). Однако снижение уровня грелина в сыворотке крови после еды было незначительным – 4,8–12,2%. По окончании курса терапии Редуксином Форте уровень тощачевого грелина в среднем составлял 31,2±1,6 нг/мл, при этом

наблюдалось значимое (на 46,4%) снижение уровня грелина после приема пищи до 16,72±0,8 нг/мл ( $p<0,05$ ), что говорит о нормализации физиологических процессов регуляции аппетита, способствует сохранению длительной приверженности пациентов рациональному питанию, а следовательно, предотвращению рецидивов повышения массы тела.

Гормональную функцию жировой ткани характеризовали по содержанию в крови лептина. В конце исследования у пациентов достоверно снизился уровень лептина с 43,3±3,48 до 18,69±2,49 нг/мл ( $p<0,001$ ).

Улучшение качества жизни больных – важный параметр достижения клинических конечных точек терапии. Для

оценки качества жизни пациентов были использованы стандартизированные опросники IWQOL-Lite SF-36. Было показано, что снижение массы тела и улучшение параметров метаболического здоровья на фоне терапии Редуксином Форте сопровождалось статистически значимым улучшением состояния по всем оцениваемым шкалам (табл. 3).

## Заключение

В данном наблюдательном исследовании продемонстрированы преимущества длительной терапии фиксированной комбинацией сибутрамина и метформина в виде препарата

Редуксин® Форте для достижения метаболического здоровья. Наблюдались не только высокая эффективность используемого препарата в отношении уменьшения массы тела, но и снижение липотоксичности, нормализация углеводного и липидного обмена, снижение уровней лептина и постпрандиального грелина, у большинства пациентов решена проблема нарушения ПП. К концу исследования отмечалось статистически значимое улучшение показателей качества жизни обследуемых пациентов. Таким образом, применение Редуксина Форте у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена целесообразно для достижения компенсации параметров метаболического здоровья, улучшения прогноза и качества жизни.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Пьяных Ольга Павловна (Olga P. P'yanykh)** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, ученый секретарь сетевой кафедры ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: doctor.olga.p@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5801-0023>

**Гусенбекова Динара Гаджимагомедовна (Dinara G. Gusenbekova)** – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, ГБУЗ «ГП № 219 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: drdinara@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8440-7809>

**Аметов Александр Сергеевич (Alexander S. Ametov)** – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: endocrine.nmo@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet No. 311. Geneva: World Health Organization, 2013.
2. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // Альманах клинической медицины. 2015. Спецвып. 1. С. 75–86.
3. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 159, N 11. P. 758–769.
4. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Национальные клинические рекомендации: диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Санкт-Петербург, 2017. 164 с.
5. Stefan N., Häring H.U., Hu F.B., Schulze M.B. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. Vol. 1, N 2. P. 152–162.
6. Rey-López J.P., de Rezende L.F., Pastor-Valero M., Tess V.H. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used // *Obes. Rev.* 2014. Vol. 15, N 10. P. 781–790.
7. Бардымова Т.П., Березина М.В., Батунова Е.В., Мирошниченко И.А. Метаболические особенности пациентов с ожирением // *Медицинский совет.* 2017. № 20. С. 157–159. URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-157-159>
8. Далантаева Н.С., Пигарова Н.С., Дзеранова Н.С. Центральные механизмы, регулирующие энергетический обмен, и сибутрамин // *Ожирение и метаболизм.* 2012. № 3. С. 33–36.
9. Корнеева Е.В. Роль грелина и лептина в регуляции массы тела у пациентов с метаболическим синдромом // *Вестник новых медицинских технологий.* 2014. Т. 21, № 1. С. 36–38.
10. Szosland D. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2010. Vol. 23, N 3. P. 287–291.
11. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция // *Ожирение и метаболизм.* 2004. Т. 1, № 2. С. 2–6.
12. Chen K.Y., Brychta R.J., Abdul Sater Z., Cassimatis T.M., Cero C., Fletcher L.A. et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity // *J. Biol. Chem.* 2020. Vol. 295, N 7. P. 1926–1942. DOI: 10.1074/jbc.REV119.007363
13. Аметов А.С. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Т. I. 384 с.
14. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность назначения в рутинной клинической практике // *Ожирение и метаболизм.* 2015. Т. 12, № 3. С. 18–24.
15. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020. Т. 9, № 1. С. 17–26. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26
16. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении // *Ожирение и метаболизм.* 2019. Т. 16, № 4. С. 3–17.

## REFERENCES

1. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet No. 311. Geneva: World Health Organization, 2013.
2. Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, and clinical significance. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]*. 2015; (1): 75–86. (in Russian)
3. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 159 (11): 758–69.
4. Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O. National clinical recommendations: diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases. Saint Petersburg, 2017: 164 p. (in Russian)
5. Stefan N., Häring H.U., Hu F.B., Schulze M.B. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1 (2): 152–62.
6. Rey-López J.P., de Rezende L.F., Pastor-Valero M., Tess B.H. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev*. 2014; 15 (10): 781–90.
7. Bardymova T.P., Berezina M.V., Batunova E.V., Miroshnichenko I.A. Metabolic features of obese patients. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2017; (20): 157–9. URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-157-159> (in Russian)
8. Dalantayeva N.S., Egorova N.S., Dzeranova N.S. Central mechanisms regulating energy exchange and sibutramine. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2012; (3): 33–6. (in Russian)
9. Korneeva E.V. The role of ghrelin and leptin in the regulation of body weight in patients with metabolic syndrome. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Bulletin of New Medical Technologies]*. 2014; 21 (1): 36–8. (in Russian)
10. Szosland D. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010; 23 (3): 287–91.
11. Voznesenskaya T.G. eating Disorders in obesity and their correction. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2004; 1 (2): 2–6. (in Russian)
12. Chen K.Y., Brychta R.J., Abdul Sater Z., Cassimatis T.M., Cero C., Fletcher L.A., et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity. *J Biol Chem*. 2020; 295 (7): 1926–42. DOI: 10.1074/jbc.REV119.007363
13. Ametov A.S. The Obesity. Modern view on pathogenesis and therapy: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; (I): 384 p. (in Russian)
14. Romantsova T.I. Sibutramin: effectiveness and safety of prescribing in routine clinical practice. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2015; 12 (3): 18–24. (in Russian)
15. Ametov A.S., P'yanykh O.P., Nevol'nikova A.O. Modern opportunities of metabolic health management in patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2020; 9 (1): 17–26. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26. (in Russian)
16. Romantsova T.I., Sych Yu.P. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2019; 16 (4): 3–17. (in Russian)