Применение сибутрамина (меридиа) в терапии больных сахарным диабетом типа 2

С.А. Бутрова

Государственное учреждение Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. По данным ВОЗ, в мире насчитывается 135 млн. больных СД из них 90% имеют СД 2 [25]. К 2025 г. (расчеты экспертов ВОЗ) число больных СД возрастет до 300 млн. человек [26]. Ожирение является фактором риска СД 2. Более 80% больных СД 2 имеют избыточную массу тела или ожирение. Бóльшая часть вновь выявленных случаев СД 2 диагностируется у лиц с ожирением [6]. В большинстве развитых стран мира каждые 5-10 лет число больных ожирением удваивается и, вероятно, так же увеличивается заболеваемость СД 2 [24]. Ожирение ухудшает возможности оптимального метаболического контроля у больных диабетом . Предупреждение и лечение ожирения является эффективным путем решения проблемы СД 2. Влияние снижения массы тела на развитие и течение СД 2 типа показано во многих проспективных исследованиях [13, 21, 22]. Умеренное снижение массы тела на 5-10% от исходной улучшает метаболизм глюкозы, снижает инсулинорезистентность, уменьшает риск развития макро – и микрососудистых осложнений [2, 23]. M.E.J. Lean с сотр. сообщили об увеличении продолжительности жизни больных ожирением с СД 2, даже если это снижение умеренное [14]. Снизить и/или удержать достигнутый вес только с помощью диетотерапии в большинстве случаев не удается. Поэтому актуальным является изучение возможностей включения препаратов для лечения ожирения в комплексную терапию больных СД 2 типа.

Сибутрамин (Меридиа, «Abbott», США) – препарат центрального механизма действия, предназначенный для лечения ожирения.

Он селективно тормозит обратный захват серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС. Вследствие такого действия сибутрамин усиливает чувство насыщения, стимулирует термогенез, что увеличивает энерготраты. Препарат действует на обе стороны баланса энергии, способствуя снижению массы тела и длительному поддержанию ее на достигнутом уровне [18]. В отличие от других препаратов центрального действия сибутрамин не стимулирует высвобождение моноаминов из нервных клеток и не обладает нейротоксичностью, не вызывает развития легочной гипертензии, клапанных дефектов сердца, не вызывает пристрастия и привыкания.

Установлен дозозависимый эффект препарата на снижение массы тела в дозах 1-30 мг/сут [5]. Оптимальными дозами сибутрамина, которые вызывают значимое снижение массы тела с хорошей переносимостью и безопасностью, являются 10 и 15 мг. В крупных рандомизированных, контролируемых исследованиях терапия сибутрамином на фоне гипокалорийного питания позволяла у 94% пациентов с ожирением достичь снижения (⩾5%) массы тела [12]. Снижение массы тела на фоне применения сибутрамина оказывает благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и липидов у больных осложненным ожирением, причем особенно у больных, которые снизили массу тела на 5-10% от исходной [4].

Эффективность сибутрамина в лечении больных ожирением с СД 2 показана в нескольких рандомизированных двойных слепых, плацебоконтролируемых исследованиях. Одно из первых исследований эффективности и безопасности сибутрамина проведено в Англии [7].

В исследовании участвовал 91 больной СД 2 (ИМТ >26 кг/м^2 и ⩽ 35 кг/м^2); длительность исследования 12 нед. Больные получали диетотерапию, пероральные гипогликемизирующие средства (метформин или препараты сульфонилмочевины) или инсулин. Исходная гликемия натощак была в пределах >7,0 ммоль/л и <12,0 ммоль/л.

После рандомизации 47 пациентам был назначен сибутрамин по 15 мг/сут и 44 – плацебо.

В США исследование сибутрамина проводилось в 16 медицинских центрах у 175 больных ожирением с СД 2 типа (ИМТ 27-40 кг/м^2), с плохой компенсацией СД (гликемия натощак от 7,8 до 12,8 ммоль/л и HbA1c >7%) на фоне только диетотерапии или в сочетании с препаратами сульфонилмочевины или метформином [9].

Исследование проводилось в течение 29 нед: 5 нед – период включения и 24 нед – лечение. Больные рандомизированы (1:1) и получали либо сибутрамин (n=89) вначале по 5 мг с постепенным в течение 5 нед увеличением дозы до 20 мг/сут, либо плацебо (n=86). Всем больным назначалась умеренно калорийная диета с ограничением калорий на 250-500 от суточной потребности. У 32 больных (39%) в группе сибутрамина и 32 (37%) в группе плацебо имелась артериальная гипертония. Больные получали гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, α-блокаторы или диуретики). 14% больных из группы сибутрамина и 10% из плацебо получали ингибиторы HMGCoA- редуктазы или фибраты.

В исследовании, проведенном в Англии [7], у больных, получавших сибутрамин, на протяжении всего периода лечения отмечалось прогрессивное снижение массы тела и к 3-му мес. лечения масса тела снизилась в среднем на 2,4 кг, а у получавших плацебо на 0,1 кг ($p<0,001$). ИМТ уменьшился в группе сибутрамина на 0,9 кг/м^2 и в группе плацебо на 0,1 кг/м^2 ($p<0,001$). Снижение массы тела на ⩾5% было достигнуто у 19% больных, получавших сибутрамин, и ни у одного больного в группе плацебо ($p<0.001$). Эффект сибутрамина может показаться скромным, однако необходимо учесть, что, во-первых, это были больные, у которых медленно снижается масса тела. По данным абсорбционной денситометрии, больные, принимавшие сибутрамин, теряли в процессе лечения больше жировой ткани по сравнению с группой плацебо (1,8 и 0,2 кг соответственно) ($p<0.001$). Потеря «тощей» массы тела в обеих группах была одинаковой, то есть снижение массы тела у больных при лечении сибутрамином происходило за счет уменьшения массы жировой ткани.

Как показали результаты многоцентрового исследования, прове-

денного в США, 5% снижения массы тела достигли 33%, а ⩾ 10% – 8% больных из группы сибутрамина и ни один больной из группы плацебо. Увеличение массы тела наблюдалось у 30% больных группы плацебо и лишь у 3,4% группы сибутрамина. К окончанию исследования масса тела в основной и контрольной группах снизилась в среднем на 4,3 кг (4,5%) и 0,3 кг (0,5%) соответственно. Наибольшее снижение массы тела наблюдалось у больных, получавших сибутрамин в сочетании с метформином: у этих больных масса тела снизилась в среднем на 5,8 кг. ИМТ уменьшился у больных, получавших сибутрамин, в среднем на 1,3±1,2 кг/м², плацебо – на 0,21±0,9 кг/м². Лечение сибутрамином сопровождалось бóльшим по сравнению с контролем уменьшением окружности талии (-3,4±6,2 см и -2,0±4,6 соответственно).

Метаболические параметры

По данным исследования N. Finer [7], в группе сибутрамина гликемия натощак уменьшилась в среднем на 0,3 ммоль/л, у больных без инсулинотерапии уровень инсулина снизился на 1,9 мЕд/л. В контрольной группе гликемия натощак увеличилась на 1,4 ммоль/л, уровень инсулина – на 0,5 мЕд/л. Максимальная концентрация глюкозы после стандартной пищевой нагрузки на фоне применения сибутрамина снизилась на 1,1 ммоль/л, на фоне плацебо увеличилась на 0,5 ммоль/л. В группе сибутрамина уровень гликированного гемоглобина снизился в среднем на 0,3% (с 9,5±1,8% до 9,2±1,5%); в группе плацебо достоверных изменений этого показателя отмечено не было (9,4%±1,3% и 9,5%±1,5% соответственно). У 33% больных в группе сибутрамина снизился уровень гликированного гемоглобина на ⩾1%, тогда как в группе плацебо такая динамика отмечена лишь у 5% больных (p<0,05). Степень улучшения состояния углеводного обмена зависела от степени снижения массы тела. Снижение массы тела на 5 и 10% у больных на фоне лечения сибутрамином сопровождалось уменьшением уровня HbA1c на 0,53 и 1,65% (p⩽0,05) соответственно, гликемии натощак – на 1,4 и 3,8 ммоль/л (p ⩽0,05). Наиболее значимое улучшение метаболизма глюкозы было у больных, снизивших массу тела на 10%. Наиболее благоприятная динамика показателей глюкозы отмечена у пациентов, получавших сибутрамин. В группе сибутрамина у больных, снизивших массу тела на 5%, среднее значение изменения уровня инсулина составило – 27±27 , на 10% – 20±18 пкмоль/л. В группе сибутрамина отмечалось более существенное по сравнению с контрольной группой снижение содержания триглицеридов (ТГ) крови (p=0.007). У пациентов, получавших сибутрамин, уровень ТГ снизился на 0,3±0,92 ммоль/л, при похудании на ⩾10% это снижение было наиболее значимым (0,57+0,77 ммоль/л). На фоне сибутрамина отмечалось более выраженное по сравнению с контролем повышение уровня ЛПВП, особенно при снижении массы тела на ⩾5% (0,13±0,23, 0,06±0,15 и 0,19±0,34 ммоль/л соответственно)

Сердечно-сосудистые показатели

В исследовании N. Finer [7] в группе сибутрамина показатель САД/ДАД снизился на 0,2±3,0 мм.рт.ст., в группе плацебо на 0.1±2.5 мм.рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличилась на фоне сибутрамина на 7,5 уд./мин., плацебо на 0,2 (p=0,005).

В исследовании, проведенном в США, у пациентов обеих групп отмечено незначимое повышение САД (1-2 мм рт.ст.) и ДАД (1-3 мм рт.ст.). У больных группы сибутрамина, снизивших массу тела на ⩾5%, повышения уровня АД не наблюдалось. Снижение массы тела на 5 и 10% на фоне сибутрамина сопровождалось снижением ДАД (на 0,5±9,5 и 0,8±8,1 рт.ст. соответственно).

По данным электрокардиографического исследования (на 12-й и 24-й неделе лечения) ЧСС в группе сибутрамина была выше по сравнению с контрольной группой (p<0,001).

Безопасность и переносимость

В представленных исследованиях зарегистрированные побочные эффекты в большинстве случаев были умеренными или слабо выраженными. Отмечена хорошая переносимость препарата. В многоцентровом исследовании в США один больной из группы сибутрамина выбыл из исследования в связи с нежелательными эффектами. У всех больных, получавших сибутрамин, отмечено улучшение показателей качества жизни. Различия с группой плацебо были достоверны (p⩽0,05); оценка проводилась по тестам (SF-36 и IWQOL).

Обсуждение

Снижение массы тела является необходимым условием, от которого зависит возможность достижения строгой и устойчивой компенсации СД. Однако успешно снизить вес и/или удержать достигнутый эффект у больных СД 2 только с помощью немедикаментозных методов лечения чрезвычайно трудно [15]. Результаты рандомизированных исследований показали, что назначение сибутрамина больным СД 2 типа, получающих диетотерапию в виде монотерапии или в сочетании с пероральными сахароснижающими средствами или инсулином, привело к более эффективному по сравнению с плацебо снижению массы тела. Применение сибутрамина приводило к тому, что снижение массы тела >5% отмечено более чем у 33%, а >10% – у 8% больных СД. Исследования по применению сибутрамина при неосложненном ожирением СД показали, что максимальная потеря в весе обычно наблюдается к концу 6-го мес. лечения, при наибольшей скорости снижения массы тела в первые 3 мес. [17]. У больных с неосложненным ожирением СД снижение массы тела в течение 1 и 3 мес. лечения может служить достоверным предиктором долгосрочной эффективности лечения [4]. У больных ожирением и СД 2 снижение массы тела в процессе лечения происходит медленно и может продолжаться в течение 9 мес. [11]; а степень снижения веса меньше, чем у больных с неосложненным ожирением.

Снижение массы тела у больных СД 2 даже на 5% от исходной имеет важное клиническое значение, поскольку сопровождается положительной динамикой со стороны нарушенного метаболизма и может значительно снизить общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Если боль-

ные с СД 2 за 1 месяц лечения не смогли снизить свой вес >2 кг, это не означает, что они не смогут достичь клинически значимого снижения массы тела при продолжении лечения; 38% таких больных в конечном итоге снижали массу тела на ⩾5% от исходной [20]. Поэтому начальное снижение массы тела за 1 и 3 мес. лечения у больных СД 2 не может считаться достоверным предиктором конечного результата лечения. Наиболее эффективная доза сибутрамина у больных СД 2 – 15 мг. Улучшение гликемического контроля у больных, получавших сибутрамин, достоверно коррелировало со степенью снижения массы тела. Снижение уровня HbA1c происходило пропорционально снижению массы тела. Снижение массы тела на 10% от исходной сопровождалось снижением уровня HbA1c на ⩾1%. Согласно исследованию UKPDS, снижение уровня HbA1 на 1% способствует снижению осложнений СД. Применение сибутрамина может способствовать улучшению чувствительности к инсулину (по результатам теста со стандартной пищевой нагрузкой).

Нарушения липидного обмена у больных ожирением и СД 2, как правило, проявляются гипертриглицеиридемией и снижением содержания ЛВП. Каждое из этих нарушений липидного обмена увеличивает риск развития ИБС [8]. При снижении веса на фоне лечения сибутрамином отмечалось статистически значимое снижение уровня ТГ и повышение уровня ЛВП. Эффективное снижение массы тела у больных СД 2 при лечении сибутрамином сопровождается значительным улучшением профиля факторов риска: нарушений липидного и углеводного обмена [19]. Эти изменения могут привести к улучшению отдаленного прогноза больных, однако данный аспект проблемы требует проведения длительных проспективных исследований.

Препарат хорошо переносился. Количество больных, выбывших из исследований в связи с нежелательными явлениями, было сравнимо в группах сибутрамина и плацебо. В рандомизированных контролируемых исследованиях у больных с неосложненным ожирением на фоне лечения сибутрамином отмечалось незначительное увеличение АД и умеренное увеличение ЧСС [1]. Эти эффекты сибутрамина обусловлены его механизмом действия как ингибитора обратного захвата норадреналина и серотонина [27]. Однако при уменьшении массы тела на фоне приема сибутрамина у большинства больных отмечалось снижение АД, хотя и менее выраженное, чем в группе плацебо. В представленных исследованиях у больных, достигших клинически значимого снижения массы тела (⩾5%), повышения АД отмечено не было или наблюдалось его снижение.

Показано, что лечение сибутрамином больных ожирением помогает не только снизить вес, но и улучшить распределение жира. Сообщалось о том, что снижение массы тела при лечении сибутрамином происходит преимущественно за счет потери жировой ткани, особенно в абдоминально-висцеральной области [10, 29]. У больных СД 2 увеличение отложения жира в абдоминальной области, даже при отсутствии ожирения, сочетается с атерогенным липидным профилем и сердечно-сосудистыми осложнениями. Поэтому существенное влияние сибутрамина на окружность талии (маркер висцерального ожирения), которое получено в представленных исследованиях, может оказать благоприятное влияние на факторы риска макрососудистых осложнений СД.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что применение сибутрамина эффективно влияет на динамику снижения массы тела, способствует уменьшению метаболически активного, атерогенного висцерального жира, улучшению гликемического контроля и липидного профиля у больных СД 2. Препарат хорошо переносится и может быть важным компонентом программы лечения больных СД 2 типа, имеющих избыточную массу тела или ожирение.

Литература

1. Apfelbaum M, Vague P, Liegler O et al., Am.JMed, 1999,106,179-184
2. Bosello O, Armellini F, Lamboni M N, Fitchet M, J. Obes,1997,21,S10-S13
3. Bray G A, Ruan D H, Gordon D et al. Obes. Res, 1996,4,263-270
4. Bray G A, Ryan D N, Gordon D Obes. Res, 1996,4,263-270
5. Bray G A, Blackburn G L, Ferguson J M et al. Obes. Res, 1999,7, 189-198
6. Colditz G A, Willet W C, Stampfer M J et al., Am. J Epidemiol, 1999, 132, 501- 513
7. Finer N, Bloom S R, Frost G S, Banks L M, Griffiths J, Diab. Obes. Met, 2000, 2, 2,105-112
8. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien Fet al., Diabetologia, 1984, 32,300-309
9. Fujioka K, Saaton T B, Rowe E, Jelinec C A et al., Diab. Obes. Met, 2000, 2, 3, 175-187
10. Griffiths J, Bloom S R, Finer N, Jones S Pet al., Int. J Obes. Relat. Metabol. Disord, 1995, 19 (Suppl),144
11. Hollander P A, Elbein S C, Hirsch J B et al., Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a1 year randomized double-blind study, Diabetes Care, 1998, 21,1288 -1299
12. James T, Astrup A, Finer N, Hilsted J et al., Lancet, 2000, 356, 9248, 2119-2125
13. Kelley D E, Wing R R, Bounocore C et al., J Clin. Endocrinol. Metabol, 1993, 77, 1287-1293.
14. Lean M E J, Powrie J K, Anderson A S, Garthwaite P H, Diabet. Med.,1990,7,228-233
15. Manning R M, Jung R, Loose G P, Newton R W, Diabetic Med, 1995, 12, 409-415
16. Maggio C A, Pi-Sunyer F X, Diabetes Care, 1997, 20, 1744-1760
17. Mc Neely W, Goa K, Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. Drugs, 1998, 56, 1093-1124
18. Stock M J, J Obes. Relat. Met.Disord, 1997,21, (suppl.): S25-S29
19. UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS Group. Metabolism 1990, 39, 905-912
20. Wilding J, 37 Annual Meeting of the European Association for the study of diabetes, 2001, 24-26
21. Williams K V, Mullen M, Kelley D E, Wing RR, Diabetes Care, 1998, 21:2-8
22. Williams K V, Kelley D E, Diabetes Obesity Metabol, 2000, 2, 3, 121-129
23. Wing R R, Marcus M D, Epstein L H, Salata R, Diabetes Care 1987, 10, 563-566
24. Wing R R, Shoemaker M, Marcus M D, McDermott M, Int. J Obes. Relat. Met.Disord, 1990, 14, 495-503
25. Wolf A M, Colditz G A, Obes. Res, 1998, 6, 97-106
26. World Health Organization. The World Health Report: Conquering suffering, enriching humanity, Geneva: WHO,1997
27. F.A report of the Diabetes Health Economics Study Group, Geneva: WHO,1999