

Эффект сибутрамина на сердечно-сосудистые риски в реальной клинической практике

Пигарова Е.А.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Effect of sibutramine on cardiovascular risk in real clinical practice

Pigarova E.A.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Ожирение, несмотря на все предпринимаемые меры по борьбе с ним, продолжает оставаться серьезной и быстро прогрессирующей проблемой во всем мире. При этом, возможности медикаментозной терапии ограничены.

Сибутрамин — анорексигенное лекарственное средство, усиливающее чувство насыщения, применяющееся для лечения ожирения и при комплексной поддерживающей терапии больных с избыточной массой тела.

В странах Европейского союза и США применение сибутрамина было приостановлено в 2010 году после обнародования результатов исследования SCOUT, показавшего повышение риска сердечно-сосудистых событий при приеме препарата у больных с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями [1], хотя в реальной клинической практике сибутрамин уже был противопоказан пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поэтому значимость результатов этого исследования для пациентов «реального мира» вызывает сомнения.

Так, группа исследователей из Великобритании провела оценку показателей частоты инфаркта миокарда и цереброваскулярных событий в группе пациентов, которым назначался сибутрамин или орлистат [1].

Когорта пациентов, которым назначались препараты для снижения веса, была определена в Clinical Practice Research Datalink (CPRD), являющейся правительственной, некоммерческой исследовательской системой, совместно финансируемой Национальным институтом исследований в области здравоохранения Великобритании (NIHR) и Агентством по регулированию лекарственных средств и медицинских изделий Великобритании (MHRA). Авторами проведен сравнительный анализ частоты инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения, а также смертности от всех причин среди пациентов, которым назначался сибутрамин, и аналогичными пациентами, получавшим орлистат. Оценивалось также возможное влияние ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития.

Пациенты, которым назначался сибутрамин (N=23 927), имели повышенную частоту разви-

тия инфаркта миокарда или нарушений мозгового кровообращения по сравнению с принимавшими орлистат (N=77 047; относительный риск 1,69, 95% доверительный интервал 1,12–2,56). Тем не менее, анализ в подгруппах показал, что повышение касалось только больных с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями (отношение рисков 4,37, 95% доверительный интервал 2,21–8,64), по сравнению с лицами без сердечно-сосудистых заболеваний (отношение рисков 1,52, 95% доверительный интервал 0,92–2,48, P-взаимодействие = 0,0076). Смертность от всех причин не была увеличена у пациентов, которым назначался сибутрамин (отношение рисков 0,67, 95% доверительный интервал 0,34–1,32). При отсутствии исходной сердечно-сосудистой патологии риск осложнений на фоне приема обоих препаратов был сопоставимым.

Это крупное когортное исследование применения препарата в «реальной практике» среди лиц с избыточным весом и ожирением лиц, по мнению авторов, показывает, что сибутрамин связан с повышением частоты инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, т.е. тех, кому прием препарата противопоказан. В то время как у лиц без противопоказаний риск может быть минимальным или вовсе отсутствовать. Авторы пришли к выводу, что сибутрамин мог бы и дальше применяться в клинической практике как надежный препарат для лечения ожирения у больных без сердечно-сосудистой патологии, соответственно, решение об отмене сибутрамина регуляторными органами было вынесено необоснованно.

В Российской Федерации безопасность применения сибутрамина в реальной клинической практике анализировалась в рамках проведения масштабных проспективных неинтервенционных исследований. Так в 2012–2015 гг. под эгидой Эндокринологического научного центра и Российской ассоциации эндокринологов проводилась Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа, целью которой стал мониторинг безопасности применения препарата Редуксин (сибутрамин+микрористаллическая целлюлоза) для снижения веса

при терапии больных с алиментарным ожирением – «ПримаВера» [2]. Данная наблюдательная программа «ПримаВера» стала самым масштабным неинтервенционным исследованием в эндокринологии, позволившим получить данные о результатах терапии сибутрамином у 98 774 больных. В рамках программы препарат Редуксин применялся в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

С целью оценки соотношения польза/риск при применении препарата Редуксин был проанализирован спектр заболеваний, связанных с ожирением, у пациентов, включенных в исследование. Так, в программе участвовали пациенты с сахарным диабетом 2 типа (18,8%), гинекологическими заболеваниями (9,8%), контролируемой артериальной гипертензией (6,5%), дислипидемией (4,8%), метаболическим синдромом (3,7%) и др.

Результаты показали, что длительная (до 12 месяцев) терапия Редуксином не приводит к ухудшению показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($\Delta = -0,86$ уд/мин, $p < 0,001$). Более того, в течение 12 месяцев терапии наблюдалось снижение систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) соответственно на 2,36 и 2,09 мм рт. ст., что со-

впадает с известными данными о благоприятном влиянии снижения массы тела на показатели сердечно-сосудистой системы. Даже у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или другими метаболическими нарушениями, имеющих высокий риск развития осложнений, снижение массы тела при длительной (более шести месяцев) терапии Редуксином сопровождалось снижением уровня САД ($\Delta = -3,3$ мм рт.ст./ $-4,5$ мм рт.ст, $p < 0,001$) и ДАД ($\Delta = -2,1$ мм рт.ст./ $-3,7$ мм рт.ст, $p < 0,001$) и не приводило к повышению ЧСС ($\Delta = -0,1$ уд/мин/ $-1,0$ уд/мин, $p < 0,001$) [1]. Все пациенты, включенные в программу и получившие хотя бы одну дозу препарата Редуксин, были включены в анализ безопасности. В рамках программы показана хорошая переносимость препарата, как при 6-, так и при 12-месячной терапии. Нежелательные явления были зарегистрированы у 2903 человек (3,2%). Серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом Редуксина, выявлено не было.

Таким образом, результаты британского исследования и российской наблюдательной программы «ПримаВера» убедительно демонстрируют, что польза от применения сибутрамина у пациентов, не имеющих противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы, превышает возможные риски.

Реферат по материалам статей

1. Hayes JF, Bhaskaran K, Batterham R, et al. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(9):1359-64. doi: 10.1038/ijo.2015.86.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – №1 – С. 36-44. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romantsova TI. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera". *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):36-44. (In Russ).]doi: 10.14341/omet2016136-44