

действием сибутрамина обычно приводит к уменьшению АД и это снижение более выражено при более высоких исходных его значениях и более значительном снижении массы тела. Хотя из-за повышения АД из исследования выбыли только 10 из 6360 больных (0,16%), этот факт демонстрирует целесообразность регулярного контроля АД при лечении сибутрамином.

Таким образом, в 12-недельном постмаркетинговом ис-

следовании терапия сибутрамином привела к значительному снижению массы тела. Было отмечено значительное уменьшение сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска. Уменьшение АД было выявлено только у больных АГ, причем этот эффект был более выраженным при более высоких исходных значениях АД. По мнению авторов полученные результаты должны быть подтверждены в контролируемых клинических исследованиях.

Поведенческая терапия и сибутрамин в лечении ожирения у подростков. Рандомизированное контролируемое исследование.

Behavior therapy and Sibutramine for the treatment of adolescent obesity. RI Berkowitz, TA Wadden, AM Tershakovec, JL Cronquist. Department of Psychiatry, Weight and Eating Disorders Program, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Departments of Psychiatry and Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania, Philadelphia. JAMA, 2003, 9, 289 (14), 1805 – 1812. Англ.

Частота встречаемости ожирения у подростков неуклонно растет. Одновременно увеличивается распространенность сахарного диабета 2 типа (СД-2) и других ассоциированных с ожирением состояний. Показано, что одним из наиболее эффективных методов лечения является поведенческая терапия (ПТ). Сибутрамин и орлистат способствуют снижению массы тела у взрослых и теоретически могут быть использованы у подростков. Однако, ни один препарат пока не зарегистрирован FDA для лечения ожирения у детей в возрасте до 16 лет.

Целью настоящего исследования было изучить эффективность сибутрамина в сочетании с программой поведенческой терапии у подростков, больных ожирением.

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование продолжалось 6 месяцев (фаза 1), после чего все пациенты получали сибутрамин открытым методом еще в течение 6 месяцев (фаза 2). В исследование включали юношей и девушек в возрасте от 13 до 17 лет с индексом массы тела (ИМТ) от 32 до 44 кг/м². Критериями исключения служили сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, серьезные психические расстройства, беременность, курение, снижение массы тела на 5 кг и более в течение предыдущих 6 месяцев, использование препаратов для лечения ожирения, или способствующих увеличению массы тела, или не сочетающейся с сибутрамином.

В обеих группах проводилась поведенческая терапия. Пациентам в обеих группах рекомендовали соблюдать диету на 1200 – 1500 ккал/сут, содержащую примерно 30% жиров, 15% белков и 55% углеводов. Кроме того, они должны были увеличить аэробную физическую активность (ходьба и сопоставимые нагрузки) до 120 минут в неделю.

Во время 1 фазы исследования первую неделю все пациенты получали плацебо (простой слепой метод). Со 2-й недели назначались плацебо или сибутрамин в дозе 5 мг/сут. Через 3 недели дозу препарата увеличивали до 10 мг/сут и через 7 недель – до 15 мг/сут.

При повышении систолического или диастолического АД на 10 мм рт.ст. и более (или увеличении ЧСС на 15% и более), по крайней мере при 2 визитах, дозу препарата снижали ступенчато по 5 мг до нормализации показателей. При сохранении повышенного АД или увеличении его на 20 мм

рт.ст. и более при любом визите препарат отменяли. Во время 2 фазы все пациенты получали сибутрамин по той же схеме, что и в первую фазу исследования.

Обследование пациентов включало: измерение антропометрических параметров (масса тела, рост и окружность талии), АД и ЧСС, уровней липидов, глюкозы и инсулина натощак и регистрацию ЭКГ. Проводилась оценка комплаентности пациентов (по подсчету оставшихся капсул) и чувства голода (с помощью опросника Eating Inventory). При каждом визите оценивали нежелательные явления.

В исследовании были рандомизированы 82 пациента: 43 из них находились на терапии ПТ и сибутрамином, 39 – на ПТ и плацебо. По исходным показателям две группы существенно не отличались друг от друга. Через 6 месяцев у больных, получавших ПТ и сибутрамин, масса тела снизилась в среднем на 7,8 кг, а ИМТ на 8,5%. У подростков, которым проводилась ПТ и терапия плацебо, масса тела снизилась в среднем на 3,2 кг, ИМТ - на 4,0 (p=0,001). Снижение исходного ИМТ на 10 и 15% у пациентов группы сибутрамина отмечалось в два раза чаще, чем в группе плацебо (p=0,02). Статистически значимые различия между группами были выявлены также по динамике окружности талии и ИМТ.

Во время 2 фазы у пациентов, перешедших с плацебо на сибутрамин, наблюдалось дополнительное снижение массы тела в среднем на 1,3 кг и ИМТ - на 2,4%. В то же время у больных, продолжавших прием сибутрамина, масса тела увеличилась на 0,8 кг, а ИМТ снизился на 0,2% по сравнению с исходным (снижение ИМТ несмотря на прибавку массы тела было связано с увеличением роста подростков). Разница между динамикой ИМТ в двух группах приближалась к статистически значимой (p=0,057).

В течение 12 месяцев у пациентов, получавших сибутрамин на протяжении всего исследования, масса тела снизилась в целом на 7,0±9,3кг, а ИМТ - на 8,6±9,9%. В контрольной группе через 12 месяцев масса тела снизилась на 4,5±8,8 кг, а ИМТ – на 6,4±8,3%. Разница между группами через 12 месяцев была недостоверной. Снижение массы тела не зависело от исходных характеристик пациентов.

Таким образом, при лечении сибутрамином масса тела снижалась в течение 6 месяцев, а затем достигала плато. Предполагается, что дальнейшему снижению массы тела (после ее умень-

шения примерно на 10%) препятствуют контррегуляторные биологические механизмы и снижение расхода энергии.

Пациенты основной группы в течение первых 6 месяцев приняли 79,1% от назначенных им капсул, а пациенты контрольной группы - 78,3%. У больных, получавших ПТ и сибутрамин, суммарная доза препарата достоверно коррелировала со степенью снижения исходного ИМТ через 6 месяцев. Пациенты этой группы отметили значительное уменьшение чувства голода через 3 и 6 месяцев. Через 12 месяцев значимой разницы чувства голода не выявили.

В течение 1 и 2 фаз исследования значимых различий динамики уровней липидов, триглицеридов, инсулина и глюкозы сыворотки или чувствительности к инсулину (по критерию НОМА) между группами не выявили. Тем не менее, через 12 месяцев в целом было отмечено значительное увеличение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижение сывороточного уровня инсулина и НОМА по сравнению с исходными показателями. Также была выявлена корреляция между степенью снижения ИМТ и уровнями общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), инсулина, глюкозы, триглицеридов и НОМА. Степень снижения ИМТ коррелировала также со степенью повышения содержания ЛПВП.

Среднее систолическое АД через 3 месяца снизилось на $3,6 \pm 8,6$ мм рт.ст. при применении ПТ и плацебо и увеличилось на $1,8 + 10,7$ мм рт.ст. при лечении сибутрамином. Через 6 месяцев изменения систолического АД в двух группах составили $-4,0 \pm 8,9$ и $+0,5 \pm 9,0$ мм рт.ст., соответственно. Раз-

ница между группами приближалась к статистически значимой ($p=0,06$). Отличий по диастолическому АД не выявлено. Через 3 и 6 месяцев ЧСС у больных, получавших сибутрамин и ПТ, достоверно увеличилась (на 5-6 в минуту) по сравнению с контрольной. Во время 2 фазы исследования у пациентов, начавших прием сибутрамина после плацебо, ЧСС возросла на $7,6 + 12,7$ в минуту.

Во время 1 фазы у 19 из 43 больных пришлось снизить дозу сибутрамина или отменить препарат из-за повышения АД и/или ЧСС. У этих 19 подростков систолическое АД возросло со $112,3 \pm 13,8$ до $122,3 \pm 14,4$ мм рт. ст., а диастолическое АД - с $55,6 + 5,1$ до $64,2 \pm 8,3$ мм рт. ст. (в обоих случаях $p < 0,001$). ЧСС увеличилась с $77,5 \pm 11,5$ до $91,8 + 12,7$ в минуту ($p < 0,001$).

Европейский комитет по медицинским продуктам недавно рассмотрел вопрос о безопасности сибутрамина для сердечно-сосудистой системы. Было принято решение о том, что при выполнении мер предосторожности польза сибутрамина превосходит риск у взрослых больных с ожирением.

Таким образом, результаты плацебоконтролируемого исследования показали, что добавление сибутрамина к ПТ приводит к значительному снижению массы тела у подростков, больных ожирением, по сравнению с традиционной ПТ (в сочетании с плацебо). Эти данные демонстрируют пользу применения сибутрамина у подростков. У подростков, как и у взрослых, необходимо регулярно контролировать АД и ЧСС. Для оценки пользы и затрат на фармакотерапию у подростков с ожирением необходимы более крупные и длительные исследования.

Роль лептина в развитии бронхиальной астмы у детей.

Leptin: does it have any role in childhood asthma? Guler N, Kurerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(2): 254-259. Англ.

Роль лептина в развитии бронхиальной астмы у детей. Leptin: does it have any role in childhood asthma? Guler N, Kurerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(2): 254-259. Англ.

Ожирение часто сочетается с бронхиальной астмой во всех возрастных группах. Однако, о роли лептина в развитии бронхиальной астмы у детей известно немного.

С целью оценки взаимосвязи между бронхиальной астмой, уровнем лептина и показателями аллергии было проведено исследование, включившее 102 ребенка с бронхиальной астмой (37 девочек и 65 мальчиков, средний возраст $5,9 \pm 3,4$ года) и 33 здоровых ребенка (14 девочек и 19 мальчиков, средний возраст $6,1 \pm 3,4$ года). У всех обследованных определялись индекс массы тела (ИМТ), уровни лептина и IgE в сыворотке крови, проводились кожные пробы, оценка функции внешнего дыхания.

Получено, что у детей с бронхиальной астмой содержание лептина было выше, чем у здоровых. Медиана и проценти́ли составили $3,53$ ($2,06-7,24$) нг/мл и $2,26$ ($1,26-4,71$) нг/мл, соответственно ($P = 0,008$). Анализ по подгруппам показал, что различие в содержании лептина было за счет мальчиков: $3,09$ ($1,99-7,51$) нг/мл у детей с бронхиальной астмой против $1,52$ ($1,06-3,17$) нг/мл у здоровых мальчи-

ков ($P = 0,003$). Статистический анализ показал, что прогностически неблагоприятным фактором риска развития бронхиальной астмы является уровень лептина. Среди детей, страдающих бронхиальной астмой, не найдено существенной разницы в концентрации лептина между мальчиками и девочками, тогда как у здоровых мальчиков содержание лептина было значительно ниже, чем у здоровых девочек ($P = 0,019$). Уровень лептина был значительно выше при атопической (аллергической) бронхиальной астме, чем при неаллергической ($P = 0,038$), со сходным ИМТ. Выявлена корреляция между уровнями лептина и IgE в группе полных детей с бронхиальной астмой ($r = 0,231$; $P = 0,019$), преимущественно за счет мальчиков ($r = 0,319$; $P = 0,010$). Не найдено взаимосвязи между уровнем лептина и показателями кожных проб, функции внешнего дыхания, пассивным курением, весом при рождении и продолжительностью кормления грудью.

Полученные результаты позволяют авторам предположить, что лептин играет определенную роль в развитии атопической бронхиальной астмы. Высокий уровень лептина у мальчиков с бронхиальной астмой может частично объяснить более высокую распространенность астмы в детстве у мальчиков.