

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

Учамприна Вера Аркадьевна

**Фармакоэкономические аспекты терапии метаболического
синдрома**

14.01.02 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор Романцова Т.И.

Научный консультант:

кандидат медицинских наук,
доцент Калашникова М.Ф.

Москва 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОЦИАЛЬНОЕ И ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ТАКТИКА ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	8
1.1 История развития концепции метаболического синдрома, диагностические критерии.....	8
1.2 Эпидемиология и социальное значение метаболического синдрома.....	10
1.3 Принципы терапии метаболического синдрома.....	12
1.3.1 Модификация образа жизни.....	13
1.3.2 Фармакотерапия ожирения.....	16
1.3.3 Фармакотерапия нарушений углеводного обмена/инсулинорезистентности.....	20
1.3.4 Фармакотерапия дислипидемии.....	22
1.3.5 Фармакотерапия артериальной гипертензии.....	25
1.3.6 Фармакотерапия нарушений в системе коагуляции.....	27
1.4 Фармакоэкономические аспекты терапии метаболического синдрома.....	28
1.5 Качество жизни как показатель эффективности терапии метаболического синдрома.....	36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	41
2.1 Дизайн исследования.....	41
2.2 Характеристика пациентов.....	42
2.3 Методы обследования.....	45

2.3.1	Физикальные и лабораторные методы обследования.....	45
2.3.2	Методы оценки качества жизни, связанного со здоровьем и психо-эмоционального статуса пациентов.....	48
2.3.3	Методы клинико-экономического анализа.....	51
2.3.4	Методы моделирования.....	52
2.3.4	Методы статистической обработки данных.....	61
	Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	63
3.1	Открытое проспективное рандомизированное краткосрочное сравнительное клиническое исследование по сравнению эффективности мероприятий по изменению образа жизни и терапии МС, включающей, помимо обучения, фармакотерапию ожирения (орлистат) и инсулинорезистентности (метформин).....	63
3.1.1	Оценка динамики клинико-лабораторных показателей, психо-эмоционального статуса и качества жизни в контрольной группе.....	65
3.1.2	Оценка динамики клинико-лабораторных показателей, психо-эмоционального статуса и качества жизни пациентов в основной группе.....	72
3.2	Клинико-экономический анализ эффективности терапии МС по стандартной схеме и с использованием фармакотерапии ожирения и инсулинорезистентности.....	79
3.3	Анализ чувствительности.....	90
	ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	93
	ВЫВОДЫ.....	110
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	112
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы.

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД 2). По результатам исследования INTERHEART, МС в среднем наблюдается у 26% взрослого населения планеты [116].

Основными исходами МС являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2 типа, которые играют ведущую роль в общей структуре смертности населения Российской Федерации и представляют одну из самых острых медико-социальных проблем для современного общества. Экономическое бремя для национальных систем здравоохранения определяется высокой стоимостью лечебных мероприятий, направленных на коррекцию разнообразных клинических проявлений МС.

Хронический и прогрессирующий характер заболеваний, наблюдаемых у пациентов с МС, высокая частота развития ССЗ и осложнений, приводящих к инвалидизации населения, высокая распространенность коморбидной депрессии и сниженное качество жизни предопределяет необходимость создания новой стратегии лечения данной категории больных.

До настоящего времени единой стратегии лечения МС не существует. Наличие у пациентов большого разнообразия модифицируемых и немодифицируемых факторов риска обуславливает существование многочисленных фенотипических вариантов МС, требующих индивидуального подхода к подбору терапии отдельных его компонентов. В то же время, во многих исследованиях было показано, что клинически значимое снижение массы тела сопровождается снижением инсулинорезистентности, улучшением показателей углеводного обмена, липидного спектра, положительными изменениями в системе гемостаза, снижением артериального давления (АД) [135; 161; 21; 134].

Эксперты Американской коллегии эндокринологов в консенсусе от 2008 г. рекомендуют назначать метформин для лиц с высоким риском развития СД 2 типа, у которых имеется нарушенная гликемия натощак (НГН), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и/или МС, наличие гестационного СД в анамнезе, неалкогольная жировая болезнь печени или синдром поликистозных яичников [62].

Клинико-экономические исследования в отношении МС единичны, при этом, как правило, изучается эффективность коррекции какого-либо одного из его составляющих. Комплексный клинико-экономический анализ лечения МС, включающего, наряду с изменением образа жизни, фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности в нашей стране не проводился.

Цель исследования

Определить пути оптимизации тактики ведения пациентов с МС на основании проведения комплексного клинико-экономического анализа.

Задачи исследования

1. Оценить клиническую эффективность комплексной терапии МС в сравнении с немедикаментозной терапией;
2. Оценить динамику психо-эмоционального состояния и качества жизни пациентов на фоне комплексной терапии МС в сравнении с немедикаментозной терапией;
3. На основании моделирования рассчитать ожидаемую продолжительность жизни пациентов с МС и вероятность его осложнений при использовании различных схем терапии;
4. Сравнить эффективность различных схем терапии с позиции комплексного клинико-экономического анализа;
5. На основании результатов проведенного клинического исследования, моделирования и клинико-экономического анализа определить оптимальную тактику ведения пациентов с МС.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике проведена оценка клинической эффективности, психо-эмоционального состояния и качества жизни пациентов на фоне медикаментозной коррекции инсулинорезистентности и ожирения (метформин, орлистат) в сравнении с мероприятиями, направленными на изменение образа жизни. Для расчета ожидаемой продолжительности жизни и вероятности осложнений метаболического синдрома при различных методах терапии проведено Марковское моделирование. Впервые проведен комплексный клинико-экономический анализ эффективности терапии МС, включающей фармакотерапию инсулинорезистентности и ожирения (метформин, орлистат), по сравнению с обучением пациентов изменению образа жизни.

Доказано, что приоритетной для пациентов с МС является схема лечения, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности (орлистат, метформин). Продемонстрирована высокая клиническая эффективность данной схемы лечения и ее экономическая целесообразность.

Практическая значимость

Продемонстрирована необходимость активной тактики лечения пациентов с МС ввиду наличия множественных факторов риска ССЗ и СД 2 типа.

На основании результатов клинико-экономического исследования доказана клиническая и экономическая целесообразность медикаментозного лечения МС.

Разработанная методика построения модели для клинико-экономического анализа лечения пациентов с МС может быть применена для оценки новых методов лечения в других клинических ситуациях.

Апробация работы

Материалы работы представлены на конгрессе «Медицинское образование 2013», VI Всероссийском диабетологическом конгрессе 2013 г., VIII конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и

фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» 2014 г., саммите «The 2014 Obesity Summit», II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» 2014 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, описания результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Иллюстративный материал включает 32 таблицы, 19 рисунков и диаграмм. Список использованной литературы содержит 163 источника; из них 48 отечественных, 115 зарубежных.

Глава 1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОЦИАЛЬНОЕ И ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ТАКТИКА ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Метаболический синдром представляет собой сочетание факторов риска развития СД 2 и ССЗ, включающее нарушения углеводного обмена, абдоминальное ожирение, дислипидемию и артериальную гипертензию. Помимо развития СД 2 и ССЗ, при МС часто наблюдается нарушение пуринового обмена, развивается неалкогольная жировая дистрофия печени, синдром обструктивного апноэ во сне и синдром поликистозных яичников.

1.1 История развития концепции МС, диагностические критерии. Первые публикации, посвященные описанию МС, появились в начале 1920-х гг. Однако ключевым моментом рождения концепции считается 1988 г., когда Gerald Reaven предложил термин «Синдром X» для объединения факторов риска ССЗ, включающих инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), повышенный уровень триглицеридов (ТГ), пониженный уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и артериальную гипертензию [132]. Большое количество научных работ, последовавших вслед за данной публикацией не смогли ответить на главный вопрос о патогенетической сущности данного патологического процесса. Был предложен целый ряд различных диагностических критериев МС, в частности, опубликованы критерии ВОЗ (1999), Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR, 1999), Американских клинических рекомендаций по лечению взрослых (NCEP-ATP III, 2001), Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE, 2002) и Международной федерации диабета (IDF, 2005) [40]. Указанные критерии не в полной мере удовлетворяли специалистов, сохранялся ряд спорных вопросов, касающихся терминологии МС, основных его составляющих и тактики ведения пациентов с МС. С учетом существующих разногласий, в ноябре 2009 г. было опубликовано предварительное заключение

Международной федерации диабета (IDF), Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), Американской кардиологической ассоциации (AHA), Всемирной кардиологической федерации (WHF), Международного общества атеросклероза (IAS) и Международной ассоциации по изучению ожирения (IASO) [49]. Основной целью консенсуса явилась унификация критериев диагностики МС. Результатом совместной работы экспертов ведущих международных организаций явилось создание нового определения МС. Для постановки диагноза необходимо сочетание любых трех из пяти критериев: абдоминальное ожирение (данные по окружности талии (ОТ), специфичные для конкретных стран и популяций), повышение уровня ТГ $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии, снижение ЛПВП у мужчин $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) или терапия дислипидемии, уровень АД $>130/85$ мм рт ст или прием антигипертензивной терапии, уровень гликемии натощак >100 мг/дл, или прием сахароснижающей терапии. Эксперты сошлись во мнении, что определение более точных пороговых значений ОТ для диагностики абдоминального ожирения среди различных этнических групп среди мужчин и женщин требует долговременных проспективных эпидемиологических исследований. В настоящее время принято решение пользоваться специфичными для отдельных популяций и стран показателями ОТ [49]. Согласно рекомендациям ВНОК от 2008 г., наличие у пациента основного критерия - центрального ожирения (ОТ >94 см у мужчин и 80 см у женщин) в сочетании с двумя любыми дополнительными критериями из перечисленных – 1) наличие артериальной гипертензии (АД $\geq 140/90$ мм рт ст); 2) повышение уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; 3) снижение уровня ЛПВП $\leq 1,0$ ммоль/л у мужчин и $\leq 1,2$ ммоль/л у женщин; 4) повышение уровня ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л, 5) гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л (≥ 110 мг/дл); 6) нарушенная толерантность к глюкозе (глюкоза плазмы крови через 2 часа после

нагрузки $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л) - является основанием для диагностики МС [43].

1.2 Эпидемиология и социальное значение МС. Одной из причин повышенного интереса к МС со стороны исследователей является его высокая распространенность, которая зависит от пола, возраста и этнической принадлежности. Среди мужского населения МС встречается от 8 % в Индии до 25 % в США, среди женского – от 7 % во Франции до 46 % в Иране. В нашей стране, по результатам исследования, проведенного Ю.П. Никитиным и соавт., 40 % населения имеют 2 компонента МС, 10,7 % - 3 и более его составляющих [29]. По результатам исследования INTERHEART МС в среднем имеют 26 % взрослого населения планеты [116]. МС часто встречается среди пациентов с ожирением (49 %) [10], при НТГ (50%) и СД 2 (80%) [100]. Кроме того, отмечается устойчивая тенденция повышения распространенности МС. На сегодняшний день число больных с МС в 2 раза превышает количество пациентов с СД 2 и в ближайшие 20 лет ожидается дальнейшее увеличение его распространенности на 50% [26].

Другая причина актуальности проблемы МС заключается в повышении риска заболеваемости и смертности населения. Широко известна тесная связь МС с ССЗ, СД 2, синдромом поликистозных яичников, неалкогольным стеатогепатитом, хронической почечной недостаточностью и отдельными видами рака [54; 55; 126]. Кроме того, МС приводит к возникновению серьезных психологических проблем, ухудшающих качество жизни (КЖ) пациентов [119].

Наиболее частые исходы МС – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и СД 2 - играют ведущую роль в структуре смертности населения РФ и представляют актуальную проблему не только для системы здравоохранения (высокая стоимость лечебных процедур, длительность течения болезни, высокая инвалидизация населения), но и для социально-

экономической системы общества (снижение и утрата трудовых ресурсов, увеличение социальных отчислений).

Среди причин смертности населения в России, как и в большинстве развитых стран, ведущее место занимают сердечно-сосудистые заболевания. Начиная с 1975 года, доля людей, умерших от этой патологии, прочно занимает первое место в структуре общей смертности населения. В 2009 году в России от ССЗ умерло более 1 млн человек, на их долю приходилось 56,5% всех смертей [36]. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы основными остаются инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и гипертоническая болезнь (ГБ).

Известно, что риск развития ИБС, ОНМК, общей и коронарной смертности возрастает по мере выявления всё новых компонентов МС. В ходе исследования факторов риска ИБС в г. Куопио, проведенного на большой выборке здоровых субъектов в возрасте от 42 до 60 лет, было отмечено, что риск острых коронарных событий был в 4 раза выше, а общая смертность в 3 раза выше у людей с МС, даже при исходном отсутствии ССЗ и СД 2 типа [113]. Эти результаты согласуются с результатами работы Lakka H.M. и коллег, где указано на увеличение смертности от ИБС в 3 раза и от ишемического инсульта в 2 раза по сравнению с таковой среди населения в целом [108]. По данным Sprecher D. L. и соавт., у пациентов с МС и ИБС отмечается повышение смертности в пять раз среди женщин и в два раза среди мужчин по сравнению с пациентами без МС [145].

Высокая смертность от ССЗ предопределяет значительный экономический ущерб, который в 2008-2009 гг. превысил 1 триллион рублей и составил 3% от ВВП Российской Федерации [30]. Растущее бремя неинфекционных заболеваний, обусловленное ССЗ, представляет собой одну из самых больших опасностей для здоровья человечества. Осознание этой угрозы экспертами ВОЗ привело к созданию

приоритетных программ по выявлению лиц с высоким риском раннего развития ИБС и контролю распространения факторов риска атеросклероза [158]. Проведение специальных индивидуализированных мер по профилактике ССЗ позволили снизить частоту летальности от осложнений ИБС во многих экономически развитых странах [43]. Коррекция МС является важным шагом профилактики ССЗ [37; 39; 41].

Современные исследователи рассматривают МС как прелюдию СД 2. Относительный риск СД 2 повышается до 23,8 [ДИ 95%; 5,8-98,0] у мужчин и 29,7 [ДИ 95%; 9,1-96,9] у женщин при наличии трех и более компонентов МС [160]. В исследовании San Antonio Heart Study МС был причиной развития около 35% новых случаев СД 2, возникших в течение 7 лет наблюдения [113]. Рост числа больных с СД 2 в последние годы представляет собой серьезную проблему здравоохранения и общества.

Течение СД 2 характеризуется развитием хронических осложнений, повышающих риск инвалидности и смертности. При СД 2 в момент установления диагноза у 80% больных имеется ожирение, у 80% – гиперинсулинемия натощак, у 50% – эссенциальная гипертензия, у 50% – дислипидемия, у 15% – нейропатия, у 5% – диабетическая нейропатия [1; 19].

Лечение поздних осложнений при неблагоприятном течении СД 2 требует больших экономических затрат. Доказано, что при СД 2 наблюдается более низкое качество жизни и сниженная социальная активность за счет высокой инвалидизации пациентов.

Компоненты МС являются модифицируемыми факторами риска ИБС и СД 2. Своевременное и эффективное лечение МС является залогом успешной профилактики данных заболеваний.

1.3 Принципы терапии МС. До настоящего времени не существует единой тактики терапии МС. Приоритетными направлениями в лечении данного состояния являются: усиление мероприятий по модификации образа жизни, раннее начало применения низкодозированных препаратов при высоких

уровнях ЛПНП и артериального давления, использование наименьшего количества препаратов для коррекции каждого фактора риска (совмещение препаратов в одной лекарственной форме, разработка многофункциональных препаратов), упрощение режимов терапии [91]. Работа в данных направлениях позволит снизить полипрагмазию, увеличить приверженность пациентов лечению и, следовательно, увеличить эффективность лечения.

1.3.1 Модификация образа жизни. Несмотря на то, что взгляды на тактику медикаментозной терапии могут отличаться, большинство исследователей единодушны в том, что основа успешного лечения и терапия первого выбора - это модификация образа жизни и воздействие на основные факторы риска развития ИБС и СД 2. В первую очередь, речь идет о снижении веса. Кроме того, важным является уменьшение потребления алкоголя, прекращение курения, уменьшение потребления пищи с высоким содержанием насыщенных жирных кислот, а также увеличение физической активности.

Высокая эффективность мероприятий, направленных на модификацию образа жизни, была доказана результатами, полученными в исследованиях DPP, TORH, TAIM, MRFIT [73; 157; 71; 89].

D. Williamson и соавт. сообщили, что снижение массы тела на 9 кг у женщин с ожирением приводит к снижению общей смертности на 25%, смертности от СД 2 на 30–40% [159]. В исследовании S. Case и коллег показано, что снижение веса уменьшает выраженность всех факторов риска МС, что сочетается со снижением потребности в фармакологической терапии [63].

При уменьшении массы тела отмечается снижение уровней инсулина и глюкозы в плазме крови и продукции глюкозы печенью [135]. В исследовании DPP продемонстрировано, что изменение образа жизни в течение 3 лет привело к существенному снижению риска развития СД 2 на 58% [73].

Доказано положительное влияние снижения массы тела на концентрацию триглицеридов (ТГ) плазмы крови. Содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) увеличивается как при медленном снижении веса, так и при поддержании достигнутого результата после завершения фазы похудения. Однако, если снижение массы тела происходит быстро (> 4 кг/месяц), уровень ЛПВП может также снижаться [161]. При снижении массы тела изменяется размер частиц ЛПВП; частицы становятся крупнее, а, следовательно, они становятся менее атерогенными. Также снижается уровень свободных жирных кислот; уровень аполипопротеина В, общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [72]. В работе А.Н. Жилиной и сотрудников показано, что систематическое соблюдение диеты и выполнение физических тренировок на протяжении 12 и более недель у больных МС приводит к достоверному снижению массы тела на 11%, окружности талии на 9%, ХС ЛПНП - на 13% и ТГ - на 24%, что сочетается с улучшением чувствительности к инсулину на 15% [21].

Кроме того, на фоне снижения веса отмечаются положительные изменения в системе гемостаза. Концентрация фибриногена снижается только при существенном снижении веса (более 10 кг) и длительном процессе похудения. Концентрация ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), напротив, снижается уже при уменьшении массы тела на 5 кг. При снижении веса в пределах 10 кг за год концентрация ИАП-1 в сыворотке крови снижается в два раза [134].

При уменьшении массы тела происходит снижение активации ренин-ангиотензиновой системы и уменьшение активности симпатической нервной системы, следовательно, снижается АД. Показатели систолического и диастолического АД снижаются в зависимости от количества потерянного веса. В настоящее время проведены многочисленные исследования, позволяющие сделать вывод: снижение массы тела на 10 кг приводит к уменьшению систолического

АД в среднем на 12 мм/рт.ст., а диастолического АД - на 8 мм/рт.ст. Снижение показателей артериального давления тесно связано с уменьшением окружности талии. При уменьшении объема абдоминального жира уменьшается мышечная масса левого желудочка. Снижение массы тела приводит к уменьшению объема левого желудочка в большей степени, чем это достигается при проведении антигипертензивной терапии [161].

Доказано, что средняя продолжительность жизни полных людей на 3-9 лет меньше, чем в популяции в целом [65]. Отрицательное влияние избыточной массы тела на ожидаемую продолжительность жизни тем больше, чем моложе возраст пациентов и чем выше их ИМТ. Отмечено, что мужчины более подвержены к заболеваниям, связанным с ожирением, что также сказывается на меньшей продолжительности жизни по сравнению с женщинами [65].

Снижение массы тела на 9–10 кг способствует увеличению продолжительности жизни пациентов: снижению общей смертности на 25%, смертности от рака на 30–40%, от СД2 – на 30–40% [9]. В то же время показано, что каждый набранный килограмм повышает риск развития ИБС на 5,7% у женщин и 3,1% у мужчин [19].

Тем не менее, результаты Кохрановского обзора [96], включившего 55 исследований, посвященных первичной профилактике сердечнососудистых заболеваний, показали, что консультирование и обучение пациентов по изменению образа жизни не снижают общей смертности и смертности от ССЗ в общей популяции. Только пациенты с предрасполагающими заболеваниями, такими как АГ и СД 2, продемонстрировали хороший эффект от подобного воздействия, что может быть связано с более высокой приверженностью лечению. Кроме того, изменение образа жизни часто является сложной проблемой для большинства пациентов и не поддерживается в течение длительного периода, поэтому его эффективность со временем снижается [96]. Согласно статистике, только

5% больных удается сохранить достигнутое с помощью диеты и физической нагрузки уменьшение массы тела в течение 1,5–2 лет [10]. В то же время, в шведском исследовании, длившемся в течение 14 лет показано, что для существенного снижения кардиометаболического риска необходимо снижение веса на 10–45 кг (9–38%), в то время как снижение массы тела на 5 кг (4%) практически не влияет на какие-либо измеряемые факторы риска. Только выраженное снижение массы тела и удержание достигнутого результата на протяжении 10 лет и более связано с достоверным уменьшением риска ССЗ и СД2 типа в течение жизни [144].

1.3.2 Фармакотерапия ожирения. Медикаментозная терапия ожирения показана в случае, если изменение образа жизни не позволило снизить массу тела на 5% в течение шести месяцев при ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ > 27 кг/м² в сочетании с сопутствующей ожирению патологией.

В настоящее время в России для лечения ожирения и избыточного веса используются лекарственные препараты - орлистат и сибутрамин.

Орлистат зарекомендовал себя как достаточно эффективный препарат с низким количеством нежелательных лекарственных реакций. Орлистат обладает высокой липофильностью и практически нерастворим в воде. Препарат не имеет системного влияния, действует местно в просвете желудочно-кишечного тракта посредством ковалентного связывания с активными сериновыми остатками желудочных и панкреатических липаз, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи с высвобождением жирных кислот и моноглицеридов. Принятый с пищей, содержащей жиры, орлистат смешивается с каплями жира в желудке и блокирует активный центр молекул липаз, не позволяя ферментам расщеплять ТГ. Нерасщепленные большие молекулы ТГ не всасываются в кровь и поэтому в неизменном виде выводятся с калом. Около 30% ТГ пищи не гидролизуются и не всасываются из-за подавления активности желудочно-кишечных липаз.

По результатам исследования XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects), в котором приняли участие 3305 пациентов в возрасте от 30 до 60 лет с ожирением и нормальной (79%) или нарушенной (21%) толерантностью к глюкозе (НТГ), 40% из которых имели МС, сочетание орлистата с модификацией образа жизни достоверно снижало частоту развития СД 2 в течение 4 лет и позволяло добиться более выраженного снижения массы тела по сравнению контрольной группой. Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано положительное влияние препарата на состояние липидного обмена и уровень АД на фоне приема орлистата [10; 94; 147]. Доказано, что улучшение показателей липидного обмена (ОХС и ЛПНП) на фоне лечения орлистом обусловлено не только снижением массы тела, но и являлось результатом способности препарата нарушать всасывание липидов.

По данным систематического обзора, проведенного Национальным Институтом Здоровья и Клинического усовершенствования Великобритании, при применении орлистата уменьшение массы тела более 5% от исходного отмечено у 69,6% пациентов, более 10% - у 42,1%, в то время как в группе плацебо – у 51,9% и 22,7% пациентов, соответственно [121].

В исследовании М. Davidson и соавт. показано, что орлистат эффективнее, чем плацебо, предотвращает повторное увеличение массы тела после похудения. В течение второго года лечения увеличение массы тела на фоне приема орлистата, наблюдавшееся у 35,2% пациентов, составило в среднем 3,2 кг, тогда как в группе плацебо – у 63,4% больных и в среднем составило 5,6 кг [70]. Назначение орлистата пациентам, снизившим массу тела на фоне гипокалорийной диеты, предотвращало нарастание массы тела, а также уменьшало прогрессирование нарушений углеводного обмена [94].

В отечественном исследовании подтверждена высокая эффективность терапии орлистатом на фоне сбалансированной умеренно гипокалорийной диеты в сочетании с физическими нагрузками. За 24 недели наблюдения отмечалось снижение массы тела в среднем на 8 кг, достоверное снижение соотношения ОТ/ОБ, снижение уровня гликемии натощак на 0,7 ммоль/л ($p < 0,05$), снижение уровней ОХС и ЛПНП составило 14%, уровень ЛПВП повысился на 10% [1].

Механизм действия **сIBUTРАМИНА** заключается в ингибировании обратного захвата норадреналина и серотонина в центральной нервной системе.

Результаты многоцентрового исследования STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) показали, что клинически значимого уменьшения массы тела (5% и более) в группе применения сибутрамина удалось достичь 93% пациентов, из них 54% похудели более чем на 10%. Удержать полученный результат смогли 43% пациентов, получавших сибутрамин, и только 16% пациентов из группы плацебо. В среднем снижение массы тела за период наблюдения в группе применения сибутрамина составило 10,2 кг; в группе плацебо – 4,7 кг. Применение сибутрамина сопровождалось не только снижением массы тела, но и улучшением липидного спектра крови, показателей гликемии, снижением уровня мочевой кислоты [100].

В многоцентровом исследовании, охватившем 195 тучных пациентов (ИМТ 30–40 кг/м²) с высоким риском развития гипертрофии левого желудочка, было показано, что применение сибутрамина в сочетании с низкокалорийной диетой приводило к уменьшению массы миокарда левого желудочка, которое коррелировало со снижением массы тела [161].

Проведенный мета-анализ 18 плацебо-контролируемых исследований по применению сибутрамина длительностью 2 месяца и более с использованием Фремингемской системы оценки риска развития

ИБС показал статистически значимую корреляцию между снижением массы тела на фоне лечения сибутрамином и уменьшением абсолютного риска развития ИБС [10].

С учетом влияния сибутрамина на симпатическую нервную систему, препарат может вызывать умеренное дозозависимое повышение частоты сердечных сокращений и АД. В группах пациентов, принимавших препарат, было отмечено повышение уровней САД (на 0,3–2,7 мм рт. ст.) и ДАД (на 1,6–3,4 мм рт. ст.) и частоты сердечных сокращений на 2–5 уд/мин. Однако в некоторых исследованиях уменьшение массы тела на фоне приема сибутрамина сопровождалось снижением показателей АД, хотя и менее выраженным по сравнению с больными, похудевшими на немедикаментозной терапии [161]. В связи с возможным отрицательным влиянием на гемодинамические показатели при применении сибутрамина рекомендуется проведение мониторинга уровня АД и частоты сердечных сокращений. Пациентам с неконтролируемой АГ или ИБС сибутрамин не назначается.

Для изучения влияния сибутрамина на сердечно-сосудистую систему и оценки безопасности препарата у группы пациентов с повышенным риском ССЗ было инициировано крупномасштабное многоцентровое исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes). Исследование включало 10 742 пациентов, из которых 97% имели ССЗ, 88% - АГ и 84% - СД 2. По результатам первого завершившегося этапа исследования было установлено, что назначение сибутрамина привело к достоверному ($p < 0,001$) уменьшению массы тела (медиана изменения составила 2,2 кг), ОТ (на 2 см) и снижению АД систолического на 3,0 мм рт. ст. и диастолического - на 1,0 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений увеличивалась в среднем на 1,5 удара в минуту. Увеличение АД и увеличение частоты пульса наблюдалось соответственно у 4,7 и 3,5% пациентов [148]. Степень повышения АД при

приеме сибутрамина уменьшалась в соответствии со степенью потери веса [139].

По результатам мета-анализа, включавшего 15 исследований клинической эффективности орлистата и 10 исследований сибутрамина, снижение массы тела на фоне приема орлистата выражено коррелировало со снижением уровня ОХС ($r = 0.48$; $p < 0.05$), причем даже после поправки на снижение массы тела, в то время как в исследованиях сибутрамина подобной связи выявлено не было [115].

1.3.3 Фармакотерапия нарушений углеводного обмена/инсулинорезистентности. В 2007 г. собрание экспертов Американской Диабетической Ассоциации (ADA) опубликовало рекомендации по профилактике СД 2 у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и/или нарушенной гликемией натощак (НГН). Помимо изменения образа жизни с целью снижения веса у всех пациентов, в рекомендации было включено назначение метформина лицам с нарушениями углеводного обмена (НТГ и/или НГН) и высоким кратковременным риском развития СД 2 (сахарный диабет у родственников первой степени, повышенный уровень триглицеридов, низкий уровень ЛПВП, АГ или уровень $HbA_{1c} \geq 6\%$) или высокой вероятностью снижения риска при терапии метформином (возраст < 60 лет или $ИМТ \geq 35$ $кг/м^2$) [62].

Метформин - антигипергликемический препарат из группы бигуанидов, применяется для лечения СД 2 уже более 50 лет. Препарат улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, снижает продукцию глюкозы печенью посредством влияния на глюконеогенез, снижает гликогенолиз.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что метформин оказывает благоприятное влияние на показатели липидного спектра крови, систему гемостаза, тормозит всасывание глюкозы в кишечнике, а также обладает слабым анорексигенным

эффектом [18; 37]. На сегодняшний день он является единственным из антидиабетических препаратов, обладающим доказанным положительным влиянием на снижение частоты осложнений СД 2 [11].

В проспективном 4-летнем наблюдении DPP (Diabetes Prevention Program, 2002), включавшим больных с нарушенной толерантностью к глюкозе, назначение метформина в дозе 850 мг x 2 раза в день снижало риск развития СД 2 на 31% [73]. В исследовании BIGPRO (BIGuanides and Prevention of the Risk of Obesity) показано, что применение метформина сопровождалось более выраженным по сравнению с плацебо снижением массы тела, инсулина плазмы, ОХС и показателей фибринолиза. Кроме того, выявлено прямое благоприятное воздействие метформина на микроциркуляцию и функцию эндотелия [64].

Наиболее грозным осложнением терапии бигуанидами считался лактацидоз, однако проведенные в последние годы исследования доказали безопасность метформина в отношении развития лактацидоза при его назначении с учетом противопоказаний. Выполненный в 2003 г. мета-анализ 176 проспективных клинических исследований по лечению СД 2 метформином в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами показал, что частота лактацидоза была ниже, чем в группах немедикаментозной терапии и лечения СД 2 другими препаратами [137].

В исследовании STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) была показана эффективность применения **акарбозы** (максимальная доза 100 мг 3 раза в день) с целью профилактики СД 2 по сравнению с плацебо [66].

Тиазолидиндионы (ТЗД) уменьшают инсулинорезистентность (ИР) мышц и печени, а также активность протромботического и провоспалительного состояний, воздействуя таким образом на основные звенья патогенеза МС [104; 143].

Сегодня на мировом фармацевтическом рынке присутствуют два представителя класса ТЗД – росиглитазон и пиоглитазон.

Оба препарата задерживают развитие СД 2 при их назначении лицам с предиабетом. В исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication, 2006) применение росиглитазона у лиц с предиабетом снизило риск развития СД 2 на 62% за 3 года [20].

Несмотря на множество положительных метаболических эффектов росиглитазона, мета-анализ 42 рандомизированных исследований показал, что данный препарат при сравнении с плацебо или другими пероральными гипогликемическими медикаментами на 43% увеличивает риск острого инфаркта миокарда и риск развития сердечной недостаточности [118; 142]. Полученные данные поставили под сомнение правомерность применения росиглитазона у больных СД 2. Однако результаты исследования RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes) показали отсутствие повышенного риска ИМ и смерти на фоне терапии росиглитазоном, в связи с чем в ноябре 2013 г. вышло постановление FDA о снятии ограничений на назначение росиглитазона при СД 2 [79].

Пиоглитазон обладает положительным кардиометаболическим эффектом за счет снижения уровня АД и атерогенности липидного спектра. Доказательством выраженного антиатеросклеротического действия пиоглитазона являются данные об уменьшении соотношения интима/медиа в каротидных сосудах больных СД 2, находящихся на терапии данным препаратом [104]. В исследовании PROactiv (The Prospective Pioglitazon Clinical Trail in Macrovascular Events) было показано, что лечение пиоглитазоном вело к статистически значимому уменьшению комплексного показателя, включавшего в себя общее число смертельных случаев, ИМ и ОНМК, однако было отмечено увеличение риска хронической сердечной недостаточности [75].

1.3.4 Фармакотерапия дислипидемии. Основными препаратами для лечения атерогенной дислипидемии, являются статины, дериваты фиброевой кислоты (фибраты), блокаторы абсорбции холестерина,

секвестранты желчных кислот и никотиновая кислота, в настоящее время разрабатываются еще несколько других гиполипидемических препаратов (например, ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина) [91].

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) представляют первую линию гиполипидемической терапии благодаря доказанной эффективности в снижении ЛПНП и существенном снижении конечных сердечно-сосудистых точек. В соответствие с данными мета-анализа, опубликованного в 2010 году, снижение риска ИБС на фоне приема статинов в среднем составило 40-50% [52]. На основании многочисленных клинических исследований (ASAP, CARDS, TARGET TANGIBLE, HPS, MIRACLE) сформулирована позиция Национальной Образовательной Программы по холестерину (NCEP ATP III): пациентам с повышенным уровнем ТГ на фоне МС и СД 2 необходима терапия статинами, исходя из прогноза конечных сердечно-сосудистых исходов. Применение статинов снижает уровень ЛПНП от 17% до 61%, повышает уровень ЛПВП от 3% до 16% и снижает уровень ТГ от 2% до 45%. Это снижение сопровождается уменьшением риска основных коронарных событий на 30-50% [56] и позволяет снизить кардиоваскулярную смертность на 35% и общую смертность - на 30% [33; 36].

Особенностью действия статинов является не только липидонормализующий эффект за счет конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы, но и снижение уровня С-реактивного белка, что способствует снижению степени выраженности асептического воспаления в стенке сосуда и тем самым замедляет прогрессирование атеросклероза [41].

Поскольку у лиц с МС имеется высокий риск ССЗ в долгосрочном периоде, обосновано раннее начало лечения низкими дозами гиполипидемических препаратов в тот момент, когда уровни ЛПНП только начинают повышаться.

Тем не менее, статины в качестве монотерапии не устраняют риск развития атеросклероза, связанный с низким уровнем холестерина ЛПВП или другими проявлениями МС. Кроме того, по результатам мета-анализа 13 исследований с участием 91 140 пациентов, было показано увеличение риска развития СД 2 на 9% среди больных, принимающих препараты из группы статинов по сравнению с плацебо [138]. Мета-анализ 5 исследований, посвященных сравнению стандартной терапии статинами и терапии статинами в высокой дозе, в который было суммарно включено 32 753 пациента, показал повышение риска развития СД 2 на 12% за период наблюдения от 2 до 5 лет [127]. Однако при пересчете риска возникновения СД 2 на 10 лет, в первом случае дополнительный риск составил 1%, во втором – 2%, что несопоставимо с преимуществами терапии статинами для сердечно-сосудистой системы.

Фибраты снижают уровень ТГ на 20-50%, повышают уровень ЛПВП на 1-34% и могут снижать уровень ЛПНП на 20% [95]. На протяжении последних 10 – 15 лет проведен целый ряд крупных проспективных исследований (NHS, VIP, VA-HIT), среди которых ведущим явилось исследование FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial), посвященных сравнительному изучению влияния гиполипидемической терапии (статины или фибраты) на уровень ССЗ и смертности. Существенных различий по конечным сердечно-сосудистым точкам (ИБС, смерть или нефатальный ИМ) в группе больных, получавших фенофибрат 200 мг/сут по сравнению с группой плацебо выявлено не было. Отсутствие существенных различий, вероятно, обусловлено тем, что многие пациенты из группы плацебо принимали в течение периода наблюдения другую гиполипидемическую терапию (преимущественно, статины). Ни одно из четырех исследований по лечению фибратами не показало снижения смертности от всех причин [95]. Тем не менее, исследование показало эффективность назначения фибратов пациентам с СД 2 и/или при наличии МС: у этих пациентов

исходно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений достоверно снижался [45]. В исследованиях, включенных в программу FIELD, показано плейотропное действие фибратов: подавление миграции эндотелиальных клеток сосудов и активности окислительного стресса и противовоспалительное действие. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) обнаружено, что среди пациентов с высоким уровнем ТГ (свыше 284 мг/дл) и низким уровнем ЛПНП (менее 29,5 мг/дл) отмечались позитивные эффекты при назначении фибратов [95].

1.3.5 Фармакотерапия артериальной гипертензии. Гипотензивная терапия с достижением целевого уровня АД менее 140/90 мм рт ст, а при наличии СД 2 — менее 135/85 мм рт ст, является патогенетической терапией МС. Большое число исследований с использованием широкого спектра антигипертензивных средств продемонстрировало, что эффективный контроль АД значительно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Более того, строгий контроль АД у пациентов с СД дает даже большее снижение частоты макрососудистых осложнений, чем контроль уровня глюкозы крови [88].

В настоящее время применяется 7 основных групп антигипертензивных препаратов с доказанной эффективностью: диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция, альфа-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II и антагонисты имидазолиновых рецепторов.

Множество рандомизированных клинических исследований (РКИ), как плацебо-контролируемых [68; 90; 112; 122], так и посвященных сравнению антигипертензивных препаратов между собой [74; 93; 117] подтвердили положение, опубликованное в клинических рекомендациях большинства международных сообществ [67; 114; 162] о том, что основная выгода лечения АГ связана с собственно снижением АД и

практически не зависит от используемого препарата. Однако существуют доказательства того, что отдельные классы препаратов имеют дополнительные преимущества в лечении определенных групп пациентов. В то же время тиазидные диуретики и **β -адреноблокаторы** в больших дозах могут усиливать ИР и атерогенную дислипидемию [102; 106]. Также получены данные, что длительное применение препаратов из группы β -адреноблокаторов способствует увеличению массы тела [110], что крайне нежелательно для пациентов с МС. Тем не менее, следует отметить, что отрицательная метаболическая направленность характерна преимущественно для неселективных β -адреноблокаторов. Применение селективных β -адреноблокаторов и современных неселективных β -адреноблокаторов с дополнительной α_1 -блокадой позволяет избежать нежелательных метаболических нарушений [24]. Результаты многочисленных исследований подтвердили безопасность и эффективность применения высокоселективных β_1 -адреноблокаторов у пациентов с МС и СД2 типа [93; 77].

Препараты из группы **диуретиков** являются средством патогенетической терапии у пациентов с МС ввиду имеющейся гиперволемии, а также обладают высокой эффективностью, хорошей переносимостью и доказанным положительным влиянием на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [120].

Сочетание эффективности и безопасности **ингибиторов АПФ**, в сочетании с положительным эффектом в отношении инсулинорезистентности и массы тела [117] позволяют отнести их к препаратам выбора при лечении АГ в сочетании с метаболическими нарушениями, недостаточностью кровообращения, диабетической и недиабетической нефропатией [107].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) характеризуют наличие тех же положительных метаболических эффектов, что и у предыдущей группы. Кроме того, существуют данные, что некоторые из

препаратов группы АРА обладают как антигипертензивным, так и сахароснижающим действием за счет селективной активации рецепторов PPAR γ , при этом лишены побочных эффектов ТЗД. В исследовании TRANSCEND (The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease) телмисартан показал умеренное снижение сердечно-сосудистой смертности, риска ИМ и ОНМК по сравнению с плацебо [82]. Способность препаратов из группы АРА активизировать PPAR γ рецепторы открывает перспективу разработки новых препаратов для лечения МС [7; 44; 107].

Эффективность и безопасность применения дигидропиридиновых **антагонистов кальция** II поколения у пациентов с МС и СД 2 были доказаны рядом многоцентровых исследований [60; 123; 163]. Установлено, что препараты из группы недигидропиридиновых антагонистов кальция способны не только значительно снижать АД, но и уменьшать активность симпатической нервной системы [53; 111]. Отличительной чертой этих препаратов является их метаболическая «нейтральность», а некоторые представители этого класса лекарств оказывают даже положительное действие на состояние липидного обмена [77].

Агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов показаны пациентам с МС в связи со способностью улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Кроме того, они обладают кардиопротективным действием, способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка и оказывают благоприятное действие на массу тела [140].

Альфа₁-адреноблокаторы могут быть использованы лишь как дополнительные препараты в комбинированной терапии АГ из-за возможного повышения риска ССЗ [151].

1.3.6 Фармакотерапия нарушений в системе коагуляции.

Для пациентов с МС характерны следующие изменения коагуляции: повышение циркулирующего фибриногена, VII фактора, ингибитора активатора плазминогена 1 и дефекты тромбоцитов [50]. Эти факторы непосредственно способствуют прогрессированию атеросклероза, а тромбоз может осложнять атеросклеротические повреждения. Для лечения протромботического состояния в настоящее время используется аспирин в небольших дозах, и в особых ситуациях клопидогрель. Показания к назначению аспирина пациентам с МС такие же, как у и других пациентов с высоким риском. Большинство авторов рекомендуют применять аспирин в низких дозах, даже при отсутствии документально подтвержденного ССЗ [76]. Некоторые авторы рекомендуют назначение аспирина с профилактической целью лицам с наличием множества факторов риска, у которых 10-летний риск развития основных коронарных событий составляет $\geq 10\%$ [133].

1.4 Фармакоэкономические аспекты терапии МС. Клинико-экономический анализ (КЭА) предполагает взаимосвязанную оценку клинических результатов лечения и стоимости медицинских вмешательств. Выделяют основные (базисные) и вспомогательные методы КЭА. Основные методы сводятся к расчету соотношения между затратами и эффективностью полученных результатов. К базисным методам относятся: анализ «затраты-эффективность», анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-полезность (утилитарность)», анализ «затраты-выгода (польза)». При проведении анализа «затраты-полезность» результаты оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи. В качестве косвенного критерия полезности наиболее часто используют качество жизни (КЖ) пациента и показатель «сохраненные годы жизни с поправкой на КЖ (QALY)». К вспомогательным видам КЭА относится анализ «стоимости болезни». Данный анализ не предполагает сравнения эффективности медицинских

технологий и применяется для изучения типичной практики ведения пациентов с каким-либо заболеванием [13].

При проведении фармакоэкономических исследований часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда имеющихся клинических данных недостаточно для прямого сравнения оцениваемых медицинских технологий. В этих случаях недостаток клинических данных может быть восполнен путем моделирования. Моделирование – это исследование объектов познания на их моделях; построение и изучение моделей реально существующих предметов, процессов или явлений, а также прогнозирование явлений, интересующих исследователя [46].

По дизайну наиболее часто встречающиеся в фармакоэкономике модели можно разделить на модель Маркова и «дерево решений». «Дерево решений» - диаграмма, иллюстрирующая все возможные исходы применительно к конкретной специфической ситуации, обычно используется для описания процесса лечения острого заболевания. Модель Маркова описывает несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени. Марковские модели стали широко применяться в фармакоэкономике из-за более гибкой, чем у «дерева решений», структуры. В отличие от альтернатив, на которых сконцентрированы «дерева решений», марковские модели строятся исходя из состояний и вероятностей перехода между ними в течение данного временного интервала [46].

Конкретный выбор между представленными видами экономического анализа зависит от целей и задач исследования, исследуемой медицинской технологии и результата ее применения.

Ожирение представляет существенный экономический ущерб для системы здравоохранения. По данным исследования, проведенного в 1998 г. в Великобритании, прямые затраты на лечение ожирения составили 0,5 миллионов фунтов, в то время как не прямые затраты составили около 2 миллионов фунтов в год. Непрямые затраты обусловлены снижением

трудоспособности и инвалидностью, связанными с заболеванием. В развитых странах прямые расходы на лечение ожирения составляют от 3 до 5% всех расходов на здравоохранение, а стоимость лечения сопутствующих заболеваний у пациентов с ожирением напрямую зависит от ИМТ [8].

Мета-анализ исследований эффективности применения орлистата, проведенный Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании, обнаружил всего 2 исследования, включающих экономическую оценку. В одном исследовании показано, что количество дополнительных лет жизни с учетом ее качества (Quality Adjusted Life Years, QALY), полученных за 1 год терапии орлистатом группы из 100 пациентов составляет 1,601 по сравнению с плацебо, а стоимость одного дополнительного QALY составила 45 881 фунтов. В другом исследовании стоимость одного дополнительного QALY составила 10 433 фунтов, а стоимость одного добавленного года жизни (Life Years Gained, LYG) составила 66 926 фунтов [121].

Вопрос приемлемой цены за 1 QALY для населения в целом в разных странах решается по-разному. Полученные результаты обобщены Jolain (2006) [3]. В таблице 1 представлены эти обобщенные данные, результаты выражены в евро за 1 QALY.

Таблица 1. Сводная таблица пороговых значений готовности платить за 1 QALY

Страна	Валюта	Пороговое значение в местной валюте	Пороговое значение в евро*
США	Доллар США	50 000-100 000	36 600-73 200
Швеция	Шведская крона	500 000	54 000
Великобритания	Фунт стерлингов	30 000	44 500
Австралия	Австралийский доллар	42 000-76 000	26 200-47 400
Канада	Канадский	20 000-100 000	13 700-68 700

	доллар		
Нидерланды	Евро	20 000	20 000
Новая Зеландия	Новозеландский доллар	20 000	11 200

*Перевод в евро осуществлен по курсу на 1 августа 2007 г.

Полученные в фармакоэкономических исследованиях данные по применению орлистата для лечения ожирения демонстрируют довольно широкий разброс значений. В одном случае стоимость 1 QALY будет превышать порог готовности платить для Великобритании, в другом – стоимость 1 QALY будет существенно ниже этого порога. Полученные результаты неоднозначны и требуют дальнейших исследований. Необходимо также учитывать, что КЭА проводился на основании результатов влияния орлистата на массу тела и не учитывал долгосрочных результатов, таких как профилактика ССЗ и СД 2.

По результатам моделирования, проведенного A. Brennan и соавт., количество дополнительных QALY за 5 лет терапии гипотетической когорты из 1000 человек составит 51,5 для терапии сибутрамином, при этом прогнозируется снижение сердечно-сосудистой смертности на 14 случаев, нефатального ИМ на 28 случаев и СД 2 на 26 случаев по сравнению с плацебо. Стоимость одного дополнительного QALY при применении сибутрамина составила 29 351 евро, в случае если учитывалось влияние сибутрамина только на массу тела и 13 706 евро, в случае если помимо снижения массы тела учитывалось снижение рисков развития ССЗ и СД 2. Проведенный анализ чувствительности показал, что даже при изменении входящих параметров в сторону максимальной стоимости и минимальной эффективности, стоимость 1 QALY не будет превышать 50 000 евро за 1 год терапии, что говорит о рентабельности проводимой терапии [59].

На основании моделирования по данным мета-анализа, проведенного NICE, изучавшего влияние сибутрамина на массу тела и

риск развития ССЗ и СД 2, стоимость 1 дополнительного QALY на фоне терапии составила 38 674 фунта [101], что несколько превышает порог готовности платить для данной страны.

В то же время, результаты моделирования, проведенного J.L. Veerman и соавт. на австралийской популяции показали, что уменьшение риска связанных с ожирением заболеваний составило 0,2 % для сибутрамина и 0,1 % для орлистата. Стоимость 1 года жизни с поправкой на нетрудоспособность (Disability Adjusted Life Years, DALY) составила 130 000\$ (95% ДИ; 93 000–180 000) для сибутрамина и 230 000\$ (95% ДИ; 170 000–340 000) для орлистата. Нерентабельность медикаментозной терапии объясняется достаточно «скромным» влиянием на массу тела (по данным проведенного исследователями мета-анализа в среднем снижение веса составило 4,45 кг за 12 месяцев на фоне приема сибутрамина и 2,89 кг на фоне орлистата) и быстрым набором массы тела после окончания терапии [156].

Национальным институтом медицинских исследований Великобритании (NIHR) в рамках программы оценки медицинских технологий (HTA programme) проведено сравнительное исследование экономической эффективности применения орлистата, сибутрамина и римоабанта. По данным проведенного мета-анализа, среднее значение стоимости 1 QALY для всех видов медикаментозной терапии ожирения по сравнению с немедикаментозной терапией варьировало в диапазоне от 970 фунтов до 59 174 фунтов. Большинство приводимых в публикациях моделей были чувствительны к способу оценки КЖ при снижении массы тела и используемой ставке дисконтирования.

По данным NIHR, полученным в результате моделирования, наиболее эффективной стратегией среди трех возможных вариантов медикаментозной терапии ожирения (орлистат, сибутрамин и римоабант) по сравнению с немедикаментозной терапией оказалась терапия сибутрамином в дозировке 15 мг, характеризующаяся сочетанием

минимальных затрат с максимальной эффективностью, стоимостью 1 QALY, равной 557 фунтов и преимуществом по показателю «чистая денежная выгода».

Однако, в связи с тем, что в последние годы сибутрамин и римоабант были исключены из списка рекомендованных для лечения ожирения препаратов по причине высокого риска серьезных побочных эффектов, способных повышать смертность среди пациентов, исследователи включили в анализ чувствительности модели долю пациентов, умерших вследствие назначенного лечения. Пороговое значение готовности платить составило 20 000 фунтов за 1 QALY. В результате проведенного анализа чувствительности было получено, что при увеличении частоты летальных побочных эффектов более 1,8% лечение сибутрамином в дозировке 15 мг перестает быть экономически целесообразным. Для сибутрамина в дозировке 10 мг и римоабанта для сохранения экономической эффективности частота летальных побочных эффектов не должна превышать 1,5% и 1,0%, соответственно. В связи с полученными данными сибутрамин и римоабант были исключены из дальнейшего анализа чувствительности. При сравнении орлистата с плацебо, орлистат оказался наиболее экономически эффективным, а модель оказалась нечувствительной к изменению всех ключевых параметров, за исключением исходного значения ИМТ в когорте исследуемых пациентов [51].

Данные обзора, проведенного М. Gillett и соавт., свидетельствуют об экономической целесообразности профилактики СД 2 у лиц с предиабетом. На основании проведенного моделирования показано, что изменение образа жизни совместно с назначением метформина приводит к снижению заболеваемости СД 2 в течение 20 лет на 13 случаев [85]. По данным А.Ж. Herman и соавт. (2005 г.) и W.H. Palmer и соавт. (2004 г.), при изменении образа жизни, рекомендованного в исследовании DPP,

стоимость 1 дополнительного QALY составит 1 124 \$, а 1 LYG – 6 381 € по сравнению с плацебо[124; 98].

Проведение фармакоэкономических исследований приобретает большое значение для комплексной оценки новых препаратов или методов лечения, которые подчас являются более дорогими, чем уже существующие, с целью обоснования их использования с точки зрения системы здравоохранения. Метформин – препарат, являющийся базовым в лечении СД 2, однако количество работ, посвященных изучению фармакоэкономических аспектов его применения у пациентов с МС весьма ограничено.

По результатам исследования, проведенного Г.Т. Глембоцкой и сотрудниками, применение метформина у пациентов с МС в течение полугода позволило снизить расходы на антигипертензивную терапию в среднем на 16,7%, при этом потребность в лекарствах, нормализующих уровень холестерина, сократилась на 10%. Показатели КЖ у больных, получающих терапию метаболического синдрома, по данным Г.Т. Глембоцкой, возросли в среднем на 18%.

Фармакоэкономических исследований, посвященных использованию тиазолидиндионов при МС нами выявлено не было.

В Швеции проведено фармакоэкономическое исследование применения акарбозы с целью профилактики СД 2 и ССЗ. Показатель приращения эффективности затрат составил 28,009 шведских крон для предотвращения 1 случая СД 2 по сравнению с плацебо и 101,375 шведских крон для предотвращения 1 случая ССЗ. Автор исследования трактует полученные результаты как показатель экономической целесообразности терапии [129].

Существуют доказательства преимуществ первичной профилактики ССЗ у пациентов с МС препаратами из группы статинов. По данным американского исследования, включавшего 8,2 млн. больных с дислипидемией и СД 2, добавление к терапии статинов снижает количество сердечно-

сосудистых осложнений, требующих госпитализации, на 71 тыс. случаев ежегодно, что существенно снижает расходы на лечение этой категории больных [57; 83].

По результатам фармакоэкономического исследования терапии аторвастатином, проведенного А.Л. Хохловым и сотрудниками, включение ингибиторов ГМГ–КоА–редуктазы в лечение пациентов с МС снижает высокий атерогенный потенциал сыворотки крови, нормализует показатели углеводного обмена и СРБ, что препятствует риску развития ССЗ. Согласно фармакоэкономическому анализу «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» добавление к терапии МС аторвастатина является экономически целесообразным [41].

На основании результатов международных исследований сделаны выводы, что наилучшим индикатором потенциальной выгоды терапии статинами является общий риск ССЗ. Американская Ассоциация Сердца (АНА) разработала 10-летний калькулятор риска, доступный в on-line. Для пациентов, чей риск в течение 10 лет превышает 5%, статины будут иметь хорошие показатели затраты-полезность (<100,000\$/QALY) при стоимости суточной дозы 3 доллара и меньше. Для пациентов, чей 10-летний риск превышает 15%, терапия генерическими статинами, стоимость которых не превышает 1 доллара в сутки, не только будет иметь хорошие показатели затраты-полезность, но и будет сохранять бюджет здравоохранения [95].

Для пациентов с повышенным уровнем триглицеридов монотерапия фибратами для первичной и вторичной профилактики ИБС является эффективной как с клинической, так и с экономической точки зрения (<25,000\$/QALY). Поскольку статины являются терапией первого выбора, вопрос, является ли комбинированная терапия фибратами и статинами выгодной, остается нерешенным. Для решения данного вопроса потребуется моделирование дополнительных преимуществ у пациентов с ИБС от изменения липидного спектра при использовании

комбинированной терапии фибратами и статинами относительно монотерапии статинами [95].

На сегодняшний день проведены исследования, подтверждающие исключительную роль первичной профилактики АГ, дислипидемии и СД 2 для увеличения ожидаемой продолжительности жизни и улучшения ее качества [86; 103; 150].

В исследовании, проведенном с использованием динамического моделирования, показано, что пациенты в возрасте 51-52 лет, добившиеся клинически значимого снижения массы тела, проживают дополнительно 0,85 года; пациенты с АГ, достигшие целевых цифр АД – 2,05 года; компенсация углеводного обмена у пациентов с СД 2 добавляет пациентам 3,17 года жизни. Несмотря на большую продолжительность жизни, те, кто получает более эффективное с клинической точки зрения лечение, будут требовать меньших затрат со стороны здравоохранения в течение жизни. Достижение клинически значимого снижения массы тела у пациентов с ожирением позволит снизить затраты на лечение одного пациента до 7 168\$, для успешного лечения АГ этот показатель составит 13 702\$, а компенсация СД 2 может сэкономить до 34 483\$ [86].

1.5 Качество жизни как показатель эффективности терапии МС.

Основой для формирования современных представлений о КЖ в медицине является определение здоровья, данное ВОЗ 50 лет назад, под которым понимается состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни.

В настоящее время принято обозначать положение человека в социуме через понятие КЖ. В медицинскую практику введено понятие "качество жизни, связанное со здоровьем". Его рассматривают как интегральную характеристику, на которую надо ориентироваться при оценке эффективности помощи пациентам [146; 84]. На протяжении многих лет в понятие "качество жизни" разные исследователи вкладывали разный смысл: чувство удовлетворения жизнью, субъективное восприятие

здоровья, психосоциальную и физическую адаптацию. В настоящее время отдается предпочтение многомерному интегральному подходу к оценке КЖ, включающему по меньшей мере 4 критерия: физическое, функциональное, психологическое и социальное здоровье [13]. Физическое здоровье связано, главным образом, с симптомами основного заболевания. Самообслуживание и уровень физической активности характеризуют функциональное здоровье. Когнитивная функция, эмоциональный статус, общее восприятие здоровья, удовлетворенность жизнью являются психологическими компонентами жизни пациента. Изучение социального здоровья включает оценку социальных контактов и взаимоотношений.

Исследование КЖ в медицине применяется для оценки эффективности и экономической целесообразности методов лечения, реабилитации и профилактики. Изучение КЖ позволяет выявить изменения и оценить динамику состояния здоровья. Оценка самим пациентом результатов медицинской помощи является важным показателем его общего состояния, независимым прогностическим фактором и инструментом для выбора дальнейшей тактики лечения [2]. Изменения КЖ не всегда коррелируют с состоянием здоровья пациента. Вместе с тем КЖ определяет успех лечения, прогноз заболевания и побуждает исследователей к разработке и усовершенствованию методов лечения [32]. Метод оценки КЖ используется в таком методе фармакоэкономического анализа, как «затраты-полезность» и является в этом случае основным критерием эффективности терапии.

Оценка КЖ проводится либо путем опроса (анкетирования), либо с использованием визуально-аналоговой шкалы. При этом опросники могут быть как специфическими, ориентированными на больных с конкретным заболеванием, так и общими, предназначенными для опроса пациентов независимо от болезни. Различия обусловлены целями и задачами

исследования, а также подходами к получению данных (методы и методики фармако-экономических исследований).

В международной практике используется большое количество опросников по КЖ. Среди общих опросников наибольшее распространение получили Quality of Well-Being Index (QWB), Sickness Impact Profile (SIP), Nottingham Health Profile (NHP), EuroQol Index (EQ-5D), 36-item Short Form Health Survey (SF-36). SF-36 переведен на большинство европейских языков [13].

Особенностью метаболического синдрома является обширность его клинических проявлений и необходимость одновременного приема большого количества препаратов, что осложняется плохой комплаентностью и отсутствием адекватного контроля факторов риска. Поэтому принимаемые препараты должны, помимо своей терапевтической эффективности, иметь хорошую переносимость и удобный режим дозирования. Данные характеристики оказывают влияние на качество жизни. Если в результате проводимой терапии КЖ улучшается, это мотивирует пациентов к эффективному контролю своего состояния в дальнейшем.

Результаты отечественного исследования по оценке эффективности мероприятий, направленных на изменение образа жизни и снижение массы тела у пациентов с МС показали, что на фоне терапии отмечалось достоверное повышение КЖ на 7 баллов по данным 100-бальной ВАШ [43].

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. R.I. Kolotkin и соавт. показали, что снижение массы тела на 5-10% от исходного достоверно улучшает показатели КЖ [103]. По данным Е.В. Цаллаговой, изучавшей зависимость изменений КЖ от степени снижения массы тела, достоверного улучшения показателей КЖ удалось достичь только у пациенток, похудевших более чем на 5% от исходной массы тела [42].

Улучшение всех показателей КЖ на фоне клинически значимого снижения веса согласуется также с данными одного из крупнейших проспективных исследований Nurses Health Study [80].

Кроме изучения параметров КЖ, в настоящее время все большее значение приобретает комплексная оценка психологического статуса пациента. По данным зарубежных исследователей, распространённость коморбидных депрессий варьирует в диапазоне от 14,4 до 41,3 %, тяжесть депрессивных проявлений коррелирует с симптомами МС [69]. По данным отечественных исследователей, пограничные психические расстройства наблюдаются у 60 – 80% больных ГБ; их присутствие отрицательно сказывается на течении заболевания, являясь одной из причин снижения работоспособности [27]. Высокий уровень тревоги и депрессии является значимым и независимым фактором развития и прогрессирования ряда осложнений, развивающихся у пациентов с МС [4], а также негативно влияет на комплаентность, ухудшает выполнение врачебных рекомендаций, препятствует проведению необходимых изменений образа жизни, что, в итоге, вызывает трудности в достижении намеченных целей лечения [2]. Вышеописанное подтверждает необходимость изучения влияния психологического статуса пациента на особенности его поведения в процессе лечения.

Таким образом, по результатам обзора публикаций, МС широко распространен в популяции и ассоциируется с повышенным риском смерти и заболеваемости сердечно-сосудистой патологией и СД 2 типа. Фармакоэкономические исследования в области МС единичны и касаются, как правило, какого-либо одного из направлений терапии. Фармакоэкономическая оценка лечения МС, включающего воздействие на все факторы риска, до настоящего времени не проводилась. Для определения оптимальной тактики ведения, данной категории пациентов, необходима комплексная оценка различных схем терапии как с позиции клинической эффективности, КЖ и прогноза ССЗ и СД 2 типа в течение

жизни, так и с позиции эффективности затрат. Вышеперечисленное явилось предпосылкой к проведению комплексного клинико-экономического исследования терапии МС.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Объем и общая структура проведенных исследований

Настоящее исследование состояло из трех этапов (рис.№1)

Первый этап - проведение открытого проспективного РКИ - сравнение эффективности двух терапевтических стратегий: 1) консультирования и обучения пациентов по изменению образа жизни; 2) тактики лечения, включающей, помимо мероприятий, направленных на изменение образа жизни, фармакотерапию инсулинорезистентности и ожирения (метформин, орлистат).

Второй этап – проведение математического моделирования, на основании собственных результатов и данных отечественных и зарубежных РКИ.

Третий этап - проведение сравнительного клинко-экономического анализа на основании собственных результатов и данных, полученных путем проведения моделирования, для определения рациональной тактики лечения пациентов с инсулинорезистентностью и ожирением – ведущих компонентов МС.

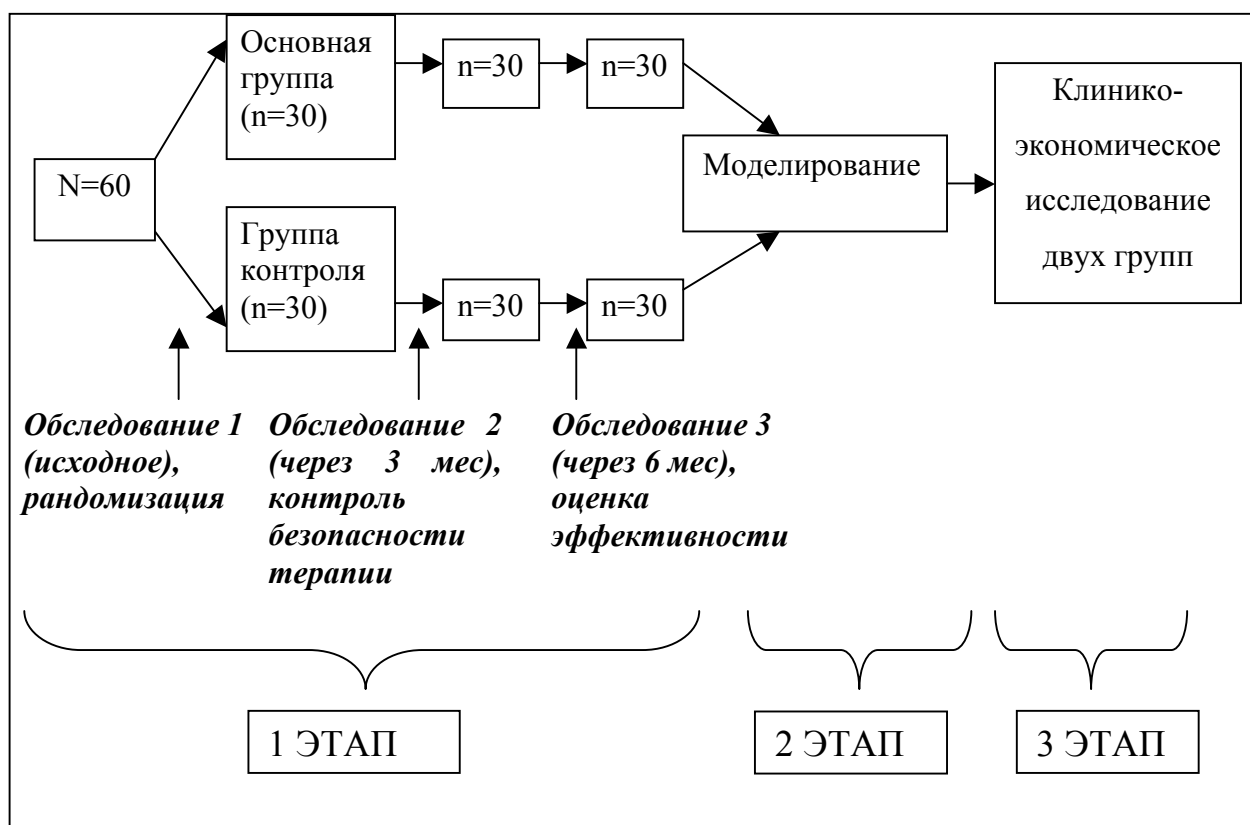


Рисунок 1. Схема дизайна исследования.

2.2 Характеристика пациентов

В исследование было включено 60 пациентов, проходивших амбулаторное обследование в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 01.09.2009 по 30.06.2010 г. и соответствующих диагностическим критериям МС согласно определению Международной диабетической федерации (МДФ) от 2005 г.

Таблица 2. Критерии МС (МДФ, 2005)

<u>Обязательный критерий:</u>	<ul style="list-style-type: none">• Висцеральное ожирение (ОТ ≥ 94 см для европейских мужчин и ≥ 80 см для европейских женщин)
<u>+ 2 из 4 перечисленных:</u>	<ul style="list-style-type: none">• ТГ ≥ 150 мг/дл (1.7 ммоль/л) или прием гиполипидемической терапии• ЛПВП ≤ 40 мг/дл (1.03 ммоль/л) у мужчин и ≤ 50 мг/дл (1.3 ммоль/л) у женщин), или специфическая гиполипидемическая терапия• САД ≥ 130 мм рт ст или ДАД ≥ 85 мм рт ст, или прием антигипертензивной терапии• ГПН ≥ 100 мг/дл (5.6 ммоль/л), или СД2 типа

На момент начала исследования данные диагностические критерии МС являлись общепризнанными. Поскольку при проведении моделирования использовались результаты зарубежных исследований, для обеспечения однородности выборок в нашей работе мы также определяли наличие МС по критериям МДФ.

Критерии включения в исследование:

- Пациенты, соответствующие диагностическим критериям МС Международной диабетической федерации от 2005 г.
- наличие инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR $\geq 2,7$) или предиабета
- информированное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения из исследования:

- возраст менее 25 и более 65 лет
- наличие установленного диагноза СД 2
- наличие тяжелых сопутствующих онкологических, соматических или психических заболеваний

Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в таблице 3.

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов (M±σ)

Общее количество больных, n	60
-мужчин, n (%)	11 (18,33%)
-женщин, n (%)	49 (81,67%)
Возраст, лет	42,2±10,3
Масса тела, кг	104,9±16,4
ИМТ, кг/м ²	37,2±4,9
ОТ, см	113,0±11,4

Далее методом блоковой рандомизации пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную.

В основную группу вошли 30 пациентов в возрасте 41,0±11 лет, из них 7 (23,3%) мужчин и 23 (76,7%) женщины.

Группу контроля составили 30 пациентов в возрасте 43,4±9,5 лет, из них 4 (13,3%) мужчин и 26 (86,7%) женщин.

Пациентам, вошедшим в основную группу, была назначена комплексная терапия МС, направленная на коррекцию его составляющих: медикаментозная терапия ожирения (орлистат), коррекция инсулинорезистентности (метформин), гиполипидемическая терапия (препараты из группы статинов или фибратов в зависимости от показателей липидного спектра), антигипертензивная терапия, антиагрегантная терапия. Пациенты контрольной группы с нарушениями липидного обмена получали препараты статинов или фибратов (в зависимости от показателей липидного

спектра), при наличии АГ проводилась антигипертензивная терапия с учетом индивидуальных особенностей пациента.

В основной группе орлистат назначался по 1 капсуле (120 мг) 3 раза в день внутрь с каждым основным приемом пищи. Метформин назначался в дозировке 850 мг 2 раза в сутки после приема пищи утром и вечером.

Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия в обеих группах подбирались индивидуально с учетом уровня АД и биохимических показателей.

Пациенты обеих групп прошли индивидуальное обучение в «школе для пациентов с ожирением», после включения в исследование им было рекомендовано гипокалорийное (калорический дефицит 500-600 ккал от расчетного показателя) питание с содержанием жира не более 30 % от калорийности суточного рациона и расширение физической активности. Далее пациенты обеих групп проходили ежемесячное консультирование у врача эндокринолога с коррекцией рациона питания по результатам индивидуального дневника питания. По мере снижения веса у многих пациентов отмечалась положительная динамика в отношении АД, в связи с чем проводилась коррекция антигипертензивной терапии с постепенным снижением дозировки и отменой лекарственных препаратов.

Результаты проводимого лечения оценивались в обеих группах через 3 месяца (промежуточные результаты) и 6 месяцев (окончательный результат лечения).

Через 3 месяца оценивалась безопасность терапии на основании динамики биохимических показателей, при необходимости проводилась коррекция гиполипидемической терапии на основании результатов исследования липидного спектра.

Через 6 месяцев терапии в обеих группах была проведена оценка клинической эффективности терапии в отношении динамики антропометрических показателей, показателей углеводного обмена и липидного спектра.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 10-08 от 11.12.2008). Пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты, вошедшие в исследование, завершили его.

2.3 Методы обследования

2.3.1. Физикальные и лабораторные методы обследования

Общий период наблюдения пациентов составил 6 месяцев. План обследования пациентов представлен в табл. 4.

Таблица 4. План обследования больных с метаболическим синдромом

Параметры	Первичное обследование	Обследование 2 (через 3 мес)	Обследование 3 (через 6 мес)
Антропометрический скрининг (рост, вес, ИМТ, ОТ)	+	+	+
Клинический анализ крови	+	-	+
Биохимический анализ крови	+	+	+
ОГТТ с 75 г глюкозы	+	-	+
Липидный спектр	+	+	+
Гормональное исследование крови: ИРИ, расчет индекса НОМА, ТТГ	+	-	+

Исходное и заключительное обследования пациентов включали оценку антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, ОТ), измерение АД, исследование основных показателей углеводного (глюкоза плазмы натощак и через 2 часа после проведения орального глюкозотолерантного теста, иммунореактивный инсулин (ИРИ), расчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR)) и жирового обмена (показатели липидного спектра: ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП), определение содержания тиреотропного гормона (ТТГ).

Второе обследование (промежуточное) проводилось через 3 месяца с целью оценки эффективности и переносимости терапии и включало оценку

антропометрических показателей (масса тела, ИМТ, ОТ), биохимического анализа крови и показателей липидного спектра.

При оценке антропометрических данных пациентам был измерен рост в сантиметрах и вес в килограммах на электронных весах Weighingsystem (Tanita Corporation, Япония). Оценивался индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный как соотношение веса в килограммах и квадрата роста в метрах. По классификации ВОЗ (1997 г.), ИМТ 18,5 – 24,9 кг/м² соответствует нормальной массе тела, ИМТ 25-29,9 кг/м² - избыточной массе тела, ИМТ 30-34,9 кг/м² - ожирению I степени, ИМТ 35-39,9 кг/м² - ожирению II степени, ИМТ ≥ 40 кг/м² - ожирению III степени.

ОТ измерялась в сантиметрах на уровне середины расстояния между гребнем подвздошной кости и краем реберной дуги. В качестве показателя использовали среднее значение результатов 2-х измерений.

Измерение АД производилось по методу Короткова на правой и левой руках.

Забор крови для исследований проводился из локтевой вены натошак (после 12-часового голодания) до 9 часов утра.

Глюкоза плазмы крови (норма 70 – 110 мг/дл) определялась глюкозофосфатным методом на анализаторе “Synchron Clinical System CX5” (Beckman, США), после чего результаты были переведены в ммоль/л, путем деления на 18.

Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) проводится утром после 3-дневного периода неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту предшествует ночное голодание в течение не менее 10 – 12 часов. После забора крови натошак пациент должен не более чем за 5 минут выпить 75 г безводной глюкозы, растворенных в 250 – 300 мл воды. В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови. Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ 1999 г.

Иммунореактивный инсулин (ИРИ) (норма 5 – 25 мкЕд/мл) - радиоиммунный метод с использованием изотопа йод¹²⁵ (набор «Immunotech», Beckman, США), счет производился на счетчике Clinigama, Финляндия.

Для оценки состояния углеводного обмена также использовался расчетный показатель инсулинорезистентности: **НОМА-IR** в баллах (Homeostasis model assessment - малая модель гомеостаза, косвенно отражающая степень чувствительности к инсулину) вычислялась по формуле: ИРИ плазмы натощак (мкЕд/мл) x глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/ 22.5. Значение **НОМА-IR** $\geq 2,7$ указывает на наличие инсулинорезистентности.

Липидный спектр: уровень общего холестерина (ОХ; норма 150 - 250 мг/дл), триглицеридов (ТГ; норма 50 - 150 мг/дл), ЛПВП (норма 27 - 89 мг/дл) и ЛПОНП (норма 10 - 30 мг/дл) оценивались при помощи наборов «Витал-Диагностик» (СПб, Россия) на автоматическом анализаторе «Eos-bravo» (Hospitex Diagnostics, Италия). Уровень ЛПВП определяли после осаждения из плазмы ЛПНП и ЛПОНП фосфорновольфрамовой кислотой. Уровень ЛПНП (норма: 113 - 131 мг/дл) вычисляли по формуле Фривальда: $ЛПНП = ОХС - ЛПВП - ТГ/2,2$. После определения показатели были переведены в ммоль/л, путем деления на соответствующие для каждого показателя коэффициенты: ТГ – на 88,6; ОХС – на 38,6; ЛПВП - на 39,2; ЛПНП – на 38,6.

Показатели липидов и липопротеидов считали нормальными при $ОХ \leq 5,2$ ммоль/л, $ЛПВП \geq 1,03$ ммоль/л для мужчин и $\geq 1,3$ ммоль/л для женщин, $ЛПНП \leq 2,6$ ммоль/л, $ТГ \leq 1,7$ ммоль/л.

Концентрацию ТТГ в крови определяли методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Immulite 2000 (“Diagnostic Products Corporation”, Лос-Анджелес, США), норма: 0,4 – 4 мкЕд/мл.

АСТ, АЛТ: уровень трансаминаз определялся кинетическим методом с помощью наборов ALAT DiaS и АСТ ДиаС, норма 10-40 ЕД/л.

Показатели трансаминаз считали нормальными при уровне АСТ и АЛТ ≤ 30 для женщин и ≤ 40 для мужчин.

2.3.2. Методы оценки качества жизни, связанного со здоровьем и психо-эмоционального статуса пациентов.

Опросник для оценки качества жизни MOS SF 36 (Medical Outcomes Study – Short Form)

У всех больных при включении в исследование и по истечении 6 месяцев терапии оценивали качество жизни с помощью опросника: «SF-36». Русифицированная версия опросника создана и валидизирована в 1998 г. Опросник включает в себя 36 вопросов о физических, физиологических и социальных сферах жизни. Вопросы формируют 8 шкал качества жизни. Различные шкалы объединяют от 2 до 10 пунктов. Каждый пункт используется только одной определенной шкалой (табл.5). В соответствии со стандартной процедурой обработки, значение каждой шкалы выражается в нормированных баллах и колеблется в диапазоне от 0 до 100, где 0 - наихудшее, а 100 - наилучшее качество жизни.

Таблица 5. Характеристика шкал опросника SF-36

Шкалы SF-36	Корреляции шкал с физическим или психическим компонентами здоровья	Характеристика шкалы	
		При минимально возможных баллах	При максимально возможных баллах
Физическое функционирование (ФФ)	С физическим компонентом	Выраженные ограничения в выполнении любой физической деятельности, включая прием ванны или одевание	Выполнение всех видов физической активности, включая самые тяжелые, без ограничений со стороны здоровья
Ролевое физическое функционирование (РФФ)	С физическим компонентом	Трудности при выполнении работы или другой повседневной деятельности из-за физических	Нет проблем с работой или другой повседневной деятельностью

		проблем	
Боль (Б)	С физическим компонентом	Очень сильная или приводящая к выраженным ограничениям боль	Нет боли или ограничений из-за боли
Общее здоровье (ОЗ)	С физическим компонентом и в меньшей степени с психологическим	Оценка собственного здоровья как плохого или ощущение того, что оно ухудшится	Оценка собственного здоровья как отличного
Жизнеспособность (Ж)	С психологическим компонентом и в меньшей степени с физическим	Чувствует себя усталым и измученным все время	Чувствует себя бодрым, полным сил и энергии все время
Социальное функционирование (СФ)	С психологическим компонентом	Выраженные и частые ограничения в выполнении обычной социальной деятельности из-за физических и эмоциональных проблем	Выполнение обычной социальной деятельности без ограничений связанных с физическими или эмоциональным и проблемами
Рольное эмоциональное функционирование (РЭФ)	С психологическим компонентом	Трудности при выполнении работы или другой повседневной деятельности из-за эмоциональных проблем	Нет проблем с работой ли другой повседневной деятельностью
Психологическое здоровье (ПЗ)	С психологическим компонентом	Ощущение нервозности или депрессии все время	Ощущение спокойствия, счастья и умиротворенности все время

На основании полученных результатов исследования показателей КЖ нами был рассчитан интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ) – «показатель полезности», оценивающий медицинское вмешательство, имеющий диапазон значений от 0 до 1. Чем выше значение ИПКЖ, тем

лучше качество жизни больного. В отечественной и зарубежной литературе описаны различные методики расчета интегрального показателя качества жизни по результатам показателей шкал SF-36. Для оценки и сопоставления различных методик мы рассчитывали ИПКЖ двумя способами. Первый способ основан на методе регрессионного анализа (построение регрессионной модели на основании опросника SF-36) (Brazier J.E., 2002) [58]. Второй способ заключается в расчете ИПКЖ по площади фигуры, образованной показателями восьми шкал SF-36 (Ионова Т.И., 2009) [22].

Психо-эмоциональный статус пациентов оценивался с помощью опросника **Шкала Депрессии Бека** при включении пациентов в исследование и через 6 месяцев терапии.

Шкала депрессии Бека (*Beck Depression Inventory*) предложена А.Т. Беком в 1961 г. и разработана на основе клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. После соотнесения этого списка параметров с клиническими описаниями депрессии, содержащимися в соответствующей литературе, был разработан опросник, включающий в себя 21 категорию симптомов и жалоб: грусть, пессимизм, чувство провала, неудовлетворенность, вина, чувство кары, неприязнь к себе, самообвинения, суицидальные мысли, периоды плача, раздражительность, уход от контактов с другими, нерешительность, искаженный образ тела, застой в работе, нарушение сна, быстрая утомляемость, потеря аппетита, потеря веса, озабоченность соматическими симптомами и утрата либидо. Каждая категория состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Некоторые категории

включают в себя альтернативные утверждения, обладающие эквивалентным удельным весом.

Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния. При интерпретации данных учитывается суммарный балл по всем категориям.

0-9	–	отсутствие	депрессивных	симптомов
10-15	–	легкая	депрессия	(субдепрессия)
16-19	–		умеренная	депрессия
20-29	–	выраженная	депрессия	(средней тяжести)
30-63		– тяжелая депрессия		

2.3.3. Методы клинико-экономического анализа

Клинико-экономическое исследование проводилось как самостоятельное проспективное исследование. Экономическая оценка проводилась с позиции системы здравоохранения. Все виды клинико-экономического анализа осуществлялись в соответствии с требованиями и рекомендациями по методике проведения клинико-экономического анализа [13].

Для учета и оценки затрат на диагностику и лечение МС использовались только прямые медицинские затраты.

Стоимость медицинских услуг оказания амбулаторной помощи мы оценивали на основании тарифов Прейскуранта Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные услуги от 01.03.2012 г.

К полученной сумме прибавлялась стоимость лекарственной терапии, полученной больным за период исследования. Для оценки стоимости лекарственных препаратов использовались средние цены на 13.11.12 г. по Москве, а также данные Государственного реестра цен на лекарственные средства, относящиеся к перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Анализ «затраты-эффективность» был проведен для каждого варианта терапии МС. Соотношение затраты/эффективность рассчитывалось по формуле: $CER = DC/Ef$, где: CER - соотношение затрат и эффективности; DC - прямые затраты; Ef - эффективность лечения.

В качестве показателей эффективности рассматривались: среднее снижение массы тела (в кг) и доля пациентов, достигших снижения веса >5% от исходного.

Тактика лечения, обладающая наименьшим соотношением затраты/эффективность является более экономически выгодной. Поскольку в нашем исследовании наиболее эффективная тактика лечения являлась одновременно относительно более дорогой, проводился инкрементальный анализ (анализ «приращения затрат»), который демонстрировал, каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании более эффективного метода.

Показатель «приращения затрат» рассчитывался по формуле:

$$CER_{incr} = \frac{DC_1 - DC_2}{Ef_1 - Ef_2},$$

где *CER incremental* – показатель приращения эффективности затрат, DC_1 – прямые затраты при использовании метода 1, DC_2 – прямые затраты при использовании метода 2, Ef_1, Ef_2 – клиническая эффективность первого и второго методов соответственно.

2.3.4. Методы моделирования

Для исследования динамики состояния больного с МС нами была разработана математическая модель, согласно которой текущее состояние больного задается принадлежностью к одному из нескольких дискретных состояний с заданными вероятностями перехода. В принятых предположениях с точки зрения математики динамика состояния больного является марковским процессом с непрерывным временем и конечным набором возможных значений [12].

Пусть - $p_k(t)$ - вероятность того, что в момент времени t пациент находится в состоянии k , $k=1, \dots, N$. Тогда динамика вероятностного распределения задается следующей системой дифференциальных уравнений:

$$\frac{dp_k(t)}{dt} = -p_k \sum_{n=1, n \neq k}^N \alpha_{k,n} + \sum_{n=1, n \neq k}^N \alpha_{n,k} p_n$$

где $\alpha_{i,j}$ - интенсивность перехода из i -ого в j -ое состояние, $k=1, \dots, N$ [14].

Для создания модели нами были взяты следующие семь состояний с возможными переходами между ними.

1. МС без осложнений;
2. инфаркт миокарда (ИМ);
3. инсульт (ОНМК);
4. сахарный диабет 2 типа (СД 2);
5. состояние после ИМ;
6. состояние после ОНМК;
7. смерть

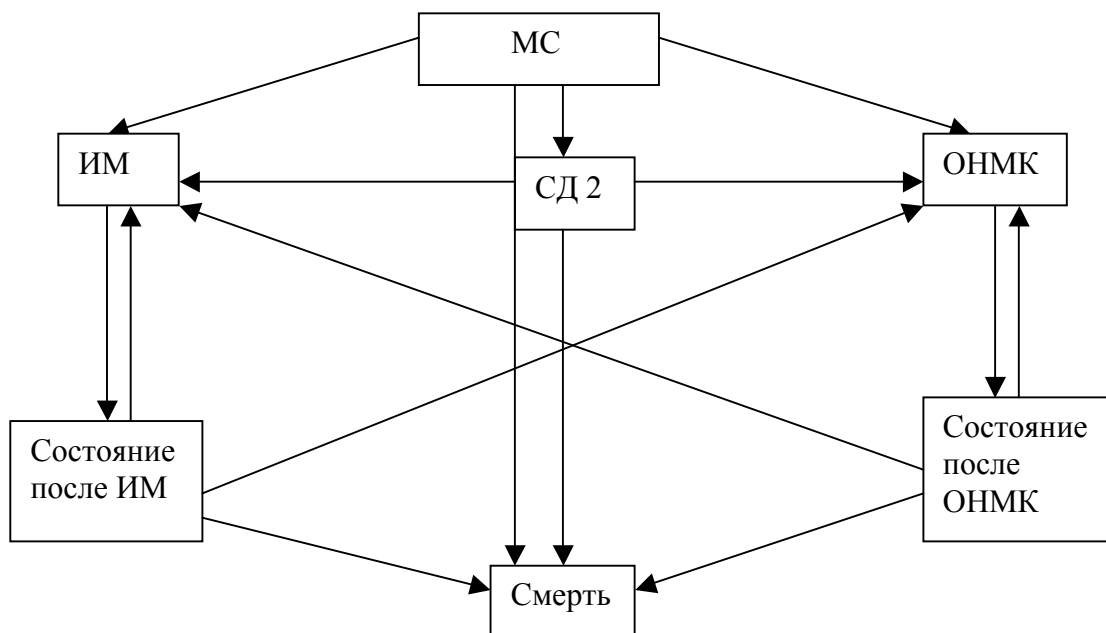


Рисунок 2. Марковская модель последствий метаболического синдрома.

Заметим, что представленную систему можно рассматривать как Марковскую цепь с 7-ю состояниями. Однако в исходном варианте она не

попадает под теорему Маркова о предельном распределении состояния в Марковских цепях, так как седьмое состояние является невозвратным. Если исказить исходную систему, поменяв ее на:

$$\begin{aligned}\frac{dN_1}{dt} &= \alpha N_7 - N_1 \sum_{i=2}^7 a_{1,i} \\ \frac{dN_k}{dt} &= \sum_{i=1}^6 a_{i,k} N_i - N_k \sum_{i=2}^7 a_{k,i} \\ \frac{dN_7}{dt} &= \sum_{i=2}^7 a_{i,7} N_i - \alpha N_7\end{aligned}$$

то данная система уже соответствует теореме Маркова, так как не содержит циклов и невозвратных состояний – из любого состояния в любое состояние можно попасть за любое конечное время. Следовательно, вторая система дифференциальных уравнений имеет единственное предельное распределение, к которому стремятся любые решения вне зависимости от исходного распределения ненулевого количества по 7 состояниям.

Из вышесказанного следует, что и у исходной системы имеется предельное распределение, точнее, что вне зависимости от начальных условий N_1, \dots, N_6 стремятся к константам, а для N_7 к константе стремится ее производная.

При численном решении исходного линейного дифференциального уравнения получаем предельные количества N_1, \dots, N_6 , соответствующие

распределению людей с МС по состояниям, и $\frac{V_k = N_k}{\sum_{i=1}^6 N_i}$ - доля лиц с МС в k-ом состоянии. В частности, доля лиц с МС без осложнений равна V_1 .

Из этого можно также рассчитать среднюю продолжительность жизни. Суммарная интенсивность перехода из предельного распределения в

состояние смерти будет равна $S = \sum_{i=1}^6 a_{i,7} V_{i,7}$, откуда средняя продолжительность жизни больных с МС составит $T=1/S$ [14].

Вероятности переходов из одного состояния здоровья в другое взяты из результатов отечественных и зарубежных РКИ (табл. 6).

Таблица 6. Вероятности переходов из одного состояния здоровья в другое при МС

Источник данных	Переход из одного состояния в другое	Период наблюдения, годы	Вероятность перехода за весь период наблюдения	Вероятность перехода за 1 год
Botnia study [99]	МС в ОНМК	6,9	0,048	0,007104
Botnia study [99]	МС в ИМ	6,9	0,09	0,013575
San Antonio Heart Study [113]	МС в СД2	7,0	0,5	0,094276
UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) [105]	СД2 в ОНМК	8,3	0,132	0,016911
Регистр инсульта в России [16]	ОНМК в смерть	Данные за 2001 г.	0,4037	0,4037
Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) [92]	СД 2 в ИМ	7,0	0,202	0,031721
Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) [92]	Повт. ИМ	7,0	0,319	0,053406
Датское популяционное исследование [81]	СД 2 в смерть	5,0	0,225	0,049701
Botnia study [99]	МС в смерть	6,9	0,18	0,028351
Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) [128]	Состояние после ОНМК в ИМ	3,9	0,0517	0,013528
Шведские регистры: Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions и Swedish National Registry [153]	Состояние после ИМ в ОНМК	1	0,041	0,041
Обобщенные данные отечественных исследований	ИМ в смерть	1	0,5	0,5

Источник данных	Переход из одного состояния в другое	Период наблюдения, годы	Вероятность перехода за весь период наблюдения	Вероятность перехода за 1 год
[25]				
Göteborg Metoprolol Trial [97]	Состояние после ИМ в смерть	5	0,425	0,104772
Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES) [141]	Состояние после ОНМК в смерть	2,5	0,0806	0,033055
Обобщенные данные отечественных исследований [48]	Повт. ОНМК	5	0,3	0,06885

Снижение риска осложнений МС для контрольной группы рассчитано, исходя из допущения, что небольшое снижение массы тела (в среднем на $4,7 \pm 7,1$ кг или $4,6 \pm 6,7\%$) умеренно снижает риск развития СД 2 типа (на 31% за 3 года по результатам исследования DPP [73]) и смертности от СД 2 типа (на 32% за 12 лет по результатам American Cancer Society's Cancer Prevention Study I [159]), но не влияет на прогноз по ССЗ [9; 144; 159].

Снижение риска осложнений МС для основной группы рассчитано, исходя из данных крупных РКИ о положительном влиянии достигнутого клинического результата (снижение массы тела в среднем на $10,7 \pm 6,9$ кг, САД на $12,7 \pm 11,4$ мм рт ст и ДАД на $8,0 \pm 8,7$ мм рт ст) на прогноз ССЗ, СД 2 типа и смертности от ССЗ и всех причин (табл. 7).

Таблица 7. Снижение риска осложнений МС в результате лечения

Источники данных	Состояние здоровья	Период наблюдения	Клинический результат, вызывающий снижение вероятности перехода	Снижение вероятности перехода в данное состояние здоровья за весь период наблюдения	Снижение вероятности перехода в данное состояние здоровья за 1 год
Мета-анализ 7 РКИ [130]	Повт. ОНМК	3,5	Снижение САД на 10 мм рт ст и ДАД на 5 мм рт ст	0,24	0,075415
Мета-анализ 14 РКИ [152]	ИМ	5,0	Снижение САД на 10-12 мм рт ст и ДАД на 5-6 мм рт ст	0,38	0,112644
American Cancer Society's Cancer Prevention Study I [159]	Общая смертность	12,0	Снижение массы тела >9,1 кг	0,2	0,018423
American Cancer Society's Cancer Prevention Study I [159]	Смертность от диабета	12,0	Снижение массы тела >9,1 кг	0,36	0,036508
Мета-анализ 7 РКИ [130]	Повт. ИМ	3,5	Снижение САД на 10 мм рт ст, ДАД на 5 мм рт ст	0,21	0,065131
Мета-	СС-смертность	3,5	Снижение	0,14	0,042177

Источники данных	Состояние здоровья	Период наблюдения	Клинический результат, вызывающий снижение вероятности перехода	Снижение вероятности перехода в данное состояние здоровья за весь период наблюдения	Снижение вероятности перехода в данное состояние здоровья за 1 год
анализ 7 РКИ [130]			САД на 10 мм рт ст, ДАД на 5 мм рт ст		
Мета-анализ 37 исследований [109]	ОНМК	7,0	Снижение САД на 10 мм рт ст, ДАД на 5 мм рт ст	0,54	0,105001
Diabetes Prevention Program (DPP) [73]	СД 2	3,0	Снижение массы тела >7%	0,58	0,251113

В указанной выше модели не дифференцируются больные с одним или несколькими осложнениями, так что в качестве имеющегося осложнения учитывается только то осложнение, которое произошло последним по времени. Для более глубокого анализа, учитывающего наличие нескольких осложнений, нами была использована модифицированная модель с 17 возможными вариантами состояний.

LYG рассчитывались по формуле:

LYG = ОПЖ при проведении того или иного метода лечения – ОПЖ без лечения,

где ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни, рассчитанная на основании Марковского моделирования.

Средневзвешенные показатели QALY за каждый год жизни рассчитывались по формуле:

$$QALY \text{ средневзвеш.} = KЖ_1 \text{ при состоянии } 1 \times \text{вероятность состояния } 1 + KЖ_2 \text{ при состоянии } 2 \times \text{вероятность состояния } 2 + \dots + KЖ_7 \text{ при состоянии } n \times \text{вероятность состояния } 7,$$

где КЖ – интегральный показатель качества жизни, полученный с помощью опросника SF-36 (на основании собственного исследования и данных отечественных РКИ (табл. 8)).

Общее количество QALY рассчитывалось путем суммирования средневзвешенных QALY за каждый год терапии.

Таблица 8. Качество жизни при различных состояниях здоровья

Состояние здоровья	ИПКЖ	Источник информации
МС без осложнений	0,71 - стандартная терапия 0,76 - комплексная терапия	Собственное исследование
ИМ	0,44	[28]
Состояние после ИМ	0,6	[61]
ОНМК	0,51	[17]
Состояние после ОНМК	0,61	[17]
СД 2 типа	0,56	[31]

Средневзвешенные прямые медицинские затраты за каждый год терапии рассчитывались по формуле:

$$DC \text{ средневзвеш.} = DC_1 \text{ на лечение состояния } 1 \times \text{вероятность состояния } 1 + DC_2 \text{ на лечение состояния } 2 \times \text{вероятность состояния } 2 + \dots + DC_7 \text{ на лечение состояния } 7 \times \text{вероятность состояния } 7,$$

где DC – прямые медицинские затраты за один год, рассчитанные методом, описанным выше для МС и взятые из современных отечественных публикаций для осложнений МС (табл. 9).

Таблица 9. Прямые медицинские затраты на лечение осложнений МС

Осложнение МС	Прямые затраты на	Источник данных
---------------	-------------------	-----------------

	лечение, руб/год	
ИМ в первый год	223 803	Белоусов Д.Ю. и соавт., 2011 г. [6]
ОНМК в первый год	300 802	Белоусов Д.Ю. и соавт., 2011 г. [6]
СД 2 типа	53 580	Сунцов Ю.И., Дедов И.И., 2005 г. [34]
ИМ в последующие годы	9 424	Белоусов Д.Ю. и соавт., 2011 г. [6]
ОНМК в последующие годы	7 658	Белоусов Д.Ю. и соавт., 2011 г. [6]

Общие средневзвешенные медицинские затраты рассчитывались путем суммирования средневзвешенных затрат на каждый год терапии.

Для каждого метода лечения расчет показателя «затраты-полезность» осуществлялся по формуле: $CUR = DC \text{ средневзвеш.} / Ut$,

где: CUR - соотношение затраты-полезность альтернативы; DC средневзвеш. – средневзвешенные прямые затраты, руб.; Ut –показатель полезности, выраженный в средневзвешенных QALY.

Для сравнения экономической эффективности двух различных методов лечения был использован установленный «порог готовности общества платить» (wtR, willingness to pay Ratio), равный трехкратному размеру внутреннего валового продукта Российской Федерации на душу населения.

Результаты клинико-экономического анализа также выражены в показателях «чистой денежной выгоды» (Net Monetary Benefit, NMB). По сравнению с аналогичным показателем стоимости 1 QALY, NMB характеризуется простотой в интерпретации при сравнительной оценке двух и более методов лечения.

Для расчётов использовалась следующая формула [6]:

$$NMB = Ut \times wtR - DC,$$

где NMB – «чистая денежная выгода»;

U_t – полезность затрат, выраженная в QALY;

w_tR – уровень «порога готовности платить»;

DC – прямые медицинские затраты.

В случае, когда $NMB > 0$, лечение является экономически целесообразным; при $NMB < 0$ – лечение экономически неоправданно; при $NMB = 0$ – стоимость 1 QALY эквивалентна максимальной цене, которую готово заплатить общество.

Вмешательство с максимальным значением NMB является наиболее целесообразным с экономической точки зрения при заданном пороге готовности платить [51].

Дисконтирование. Стоимость лекарственных препаратов и медицинских услуг были дисконтированы по ставке дисконта 5% в год.

Анализ чувствительности. Был выполнен анализ чувствительности полученных результатов, при котором учитывалось изменение цен на метформин и орлистат, изменение затрат на лечение осложнений МС, а также изменение качества жизни при МС и его осложнениях.

В качестве изменения стоимости препаратов были взяты минимальная и максимальная розничные цены на метформин и орлистат. Диапазон затрат на лечение осложнений выбран $\pm 37\%$, исходя из разброса стоимости 1 койко-дня по данным Программы государственных гарантий по г. Москва и средней стоимости суток пребывания в стационаре по данным прайс-листов 10 произвольно выбранных стационаров, с учетом специфики осложнений МС. Изменение качества жизни при МС и его осложнениях составило $\pm 10\%$ в связи с полученной разницей в ИПКЖ при использовании различных методов его вычисления.

2.3.5. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Portable PASW Statistic и Microsoft Excel 2010.

Результаты представлены как $M \pm \sigma$ (среднее значение \pm среднеквадратичное отклонение). Для оценки статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей в исследуемых группах и определения различий между ними использовали дисперсионный анализ. Для отдельных показателей, не имеющих нормального распределения использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 -квадрат. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся методом линейной корреляции по Пирсону с определением коэффициента корреляции Пирсона (r) и его уровня значимости (p).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

3.1. Открытое проспективное рандомизированное краткосрочное сравнительное клиническое исследование по сравнению эффективности мероприятий по изменению образа жизни и терапии МС, включающей, помимо обучения, фармакотерапию ожирения (орлистат) и инсулинорезистентности (метформин).

Проведено открытое проспективное краткосрочное сравнительное рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности двух схем терапии у пациентов с МС. Основной группе была назначена терапия МС, направленная на коррекцию всех его компонентов: фармакотерапия ожирения (орлистат) и инсулинорезистентности (метформин), гиполипидемическая терапия (препараты из группы статинов или фибратов в зависимости от показателей липидного спектра), антигипертензивная терапия, антиагрегентная терапия.

Контрольной группе с целью снижения массы тела было рекомендовано изменение образа жизни, при необходимости также назначалась антигипертензивная и гиполипидемическая терапия.

Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в таблице 10.

Исходно пациенты обеих групп статистически значимо не отличались ни по основным клинико-лабораторным показателям (табл. 10), ни по показателям шкал КЖ и рассчитанному на их основании интегральному показателю качества жизни (табл. 11, 12), ни по распространенности и выраженности депрессии, согласно результатам анкетирования по шкале Бека (табл. 13, 14).

Таблица 10. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Группа	Основная		Контрольная		Достоверность различий Р
	M±σ	M	M±σ	m	
Возраст, годы	41,0±11,0	2,0	43,4±9,5	1,8	0,379
Рост, м	1,68±0,1	0,018	1,68±0,1	0,012	0,789

Вес, кг	107,9±17,4	3,2	101,9±14,9	2,7	0,157
ИМТ, кг/м ²	38,21±5,4	0,99	36,22±4,16	0,76	0,115
ОТ, см	115,6±10,5	1,9	110,4±11,8	2,2	0,078
САД, мм рт ст	139,2±11,9	2,2	132,1±13,8	2,6	0,042
ДАД, мм рт ст	88,2±10,1	1,8	85,4±7,9	1,5	0,247
ЧСС в мин	78,3±9,5	1,7	77,3±10,0	1,9	0,704
ГПН, мг/дл	93,9±9,9	1,8	96,4±11,6	2,2	0,373
гЛК 120, мг/дл	116,5±29,9	5,5	110,4±24,2	4,6	0,404
ИРИ, мкЕД/мл	24,01±7,34	1,34	18,69±8,57	1,59	0,013
НОМА-IR	5,55±1,70	0,31	4,67±2,14	0,39	0,083
о.хс, мг/дл	229,83±40,31	7,36	224,45±53,47	10,11	0,665
ЛПНП, мг/дл	146,58±37,7	6,88	151,73±44,64	8,74	0,636
ЛПВП, мг/дл	41,06±9,88	1,80	43,25±10,66	2,01	0,421
ТГ, мг/дл	230,03±239,23	43,68	164,43±82,64	15,62	0,256*
АСТ, ЕД/л	29,00±19,44	3,55	27,84±13,85	2,62	0,791*
АЛТ, ЕД/л	37,47±27,58	5,03	36,34±23,68	4,47	0,868
ТТГ мкЕД/мл	2,77±2,8	0,52	2,53±1,91	0,38	0,899*

p – критерий получен дисперсионным анализом

* - для показателей, не имеющих нормального распределения, рассчитан критерий Манна-Уитни

Таблица 11. Характеристика качества жизни пациентов, включенных в исследование по результатам анкетирования SF-36

Группа	Основная	Контрольная	Достоверность различий Р
	М±σ	М±σ	
Физическое функционирование(ФФ)	66,83±20,06	73,33±11,84	0,132
Ролевое физическое функционирование (РФФ)	70,83±32,88	70,00±33,73	0,923
Боль (Б)	66,0±25,1	69,17±19,39	0,587
Общее здоровье (ОЗ)	35,83±14,45	39,00±14,41	0,399
Жизнеспособность (Ж)	48,83±16,9	54,17±12,46	0,170
Социальное функционирование(СФ)	75,42±19,55	72,50±16,22	0,532
Ролевое эмоциональное функционирование(РЭФ)	61,13±37,29	59,97±40,56	0,908
Психологическое здоровье (ПЗ)	61,33±18,74	62,40±13,80	0,803
Общее физическое функционирование (ОФФ)	51,89±5,18	52,92±5,43	0,458
Общее психологическое функционирование (ОПФ)	44,17±9,79	43,79±9,57	0,878

p – критерий получен дисперсионным анализом

Таблица 12. Значения ИПКЖ пациентов, включенных в исследование

	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий, p
ИПКЖ, полученный из площади	0,65±0,15	0,67±0,13	p=0,671
ИПКЖ, полученный методом регрессионного анализа	0,62±0,08	0,62±0,15	p=0,75

Таблица 13. Суммарный балл по Шкале депрессии среди пациентов, включенных в исследование

Группа	Основная M±σ	Контрольная M±σ	Достоверность различий, p
Суммарный балл по Шкале Депрессии Бека	11,34±5,75	11,03±4,57	0,823

Таблица 14. Выраженность депрессии среди пациентов, включенных в исследование

Выраженность депрессии	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий
Отсутствует, n (%)	11 (37,9%)	10 (35,7%)	$\chi^2 = 0,506$ p=0,917
Легкая, n (%)	13(44,8%)	13(46,4%)	
Умеренная, n (%)	3(10,3%)	4(14,3%)	
Выраженная, n (%)	2(6,9%)	1 (3,6%)	

3.1.1 Оценка динамики клинико-лабораторных показателей, психо-эмоционального статуса и качества жизни в контрольной группе.

Динамика антропометрических показателей

На фоне немедикаментозной терапии МС было достигнуто статистически значимое снижение массы тела, ИМТ, уменьшение ОТ.

Снижение массы тела составило $4,7 \pm 7,1$ кг ($4,6 \pm 6,7\%$). Клинически значимого снижения массы тела, на $\geq 5\%$ от исходной, за период лечения достигло 11 человек (36.7%), более чем на 10% от изначального веса - 6 пациентов (20%) (рис. 3).

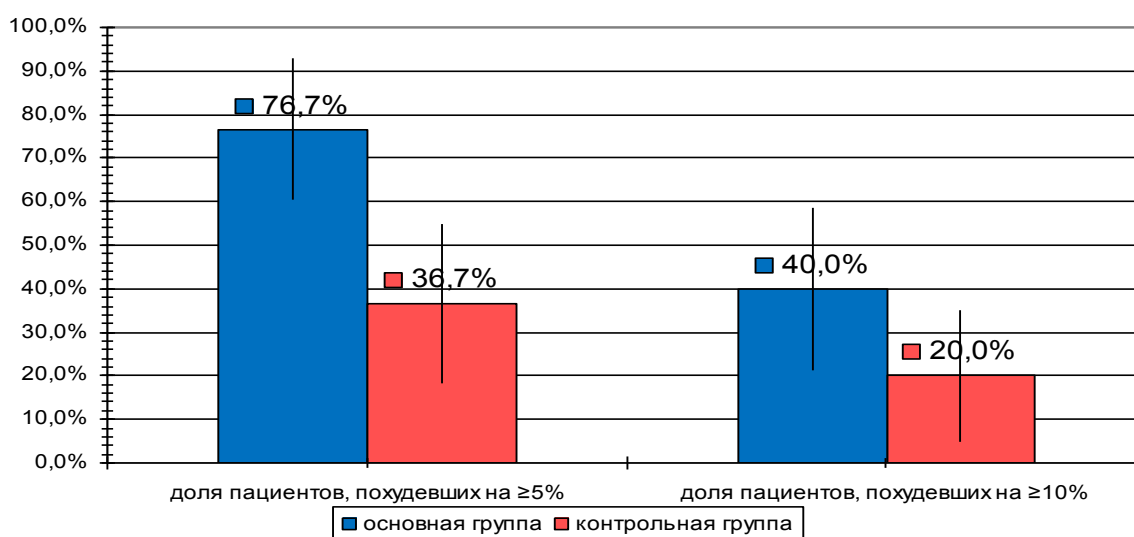


Рисунок 3. Динамика массы тела (в % от исходной) в основной и контрольной группах на фоне терапии.

Снижение массы тела сопровождалось уменьшением ОТ на $3,4 \pm 6,9$ см (табл.15).

Таблица 15. Динамика антропометрических показателей в контрольной группе

Параметр	Исходно, М±σ	Через 6 месяцев, М±σ	Изменения на фоне терапии, М±σ	Достоверность различий, р
Масса тела, кг	101,9±14,9	97,2±15,5	4,7±7,1	р=0,001
ИМТ, кг/м ²	36,2±4,2	34,6±4,7	1,7±2,5	р=0,001
ОТ, см	110,4±11,8	107,0±12,7	3,4±6,9	р=0,013

р – критерий Стьюдента

Динамика показателей углеводного обмена

Нарушения углеводного обмена выявлены у 12 пациентов (40%), из них нарушение гликемии натощак у 11 пациентов (36,7%), нарушенная толерантность к глюкозе у 4 человек (13,3%). При повторном исследовании (через 6 месяцев) нарушение углеводного обмена регистрировалось у 11 пациентов (36,7%), в том числе нарушенная гликемия натощак у 9 пациентов (30%), нарушенная толерантность к глюкозе у 6 человек (20%).

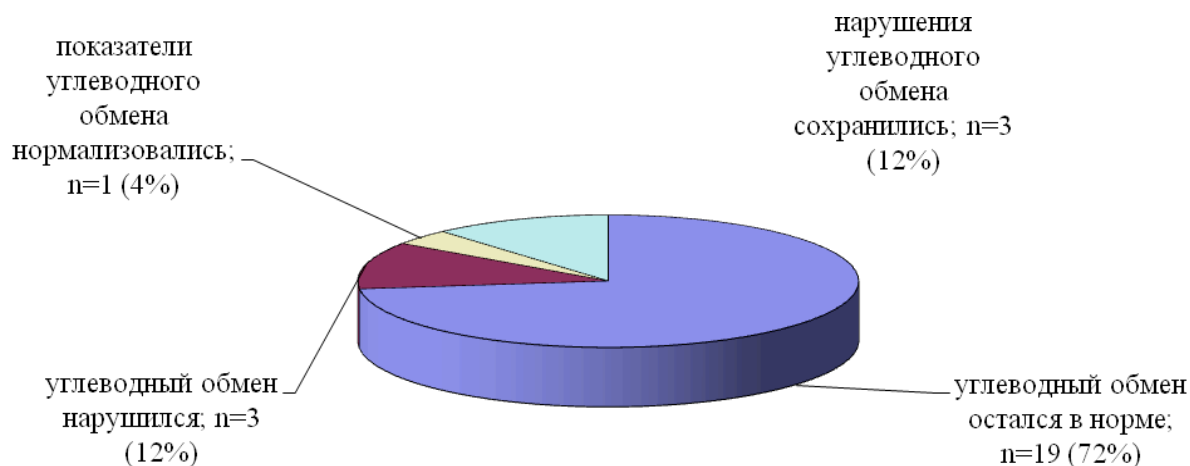


Рисунок 4. Динамика состояния углеводного обмена в контрольной группе.

На рисунке 4 отражена динамика углеводного обмена на фоне стандартной терапии МС. Отмечена существенная доля пациентов с сохранением нарушений (12%, n=3) и ухудшением показателей гликемии (12%, n=3).

Исходно средний уровень гликемии натощак в контрольной группе составил $5,4 \pm 0,6$ ммоль/л. Уровень гликемии натощак на фоне терапии повысился на $0,05 \pm 0,24$ ммоль/л, что не являлось статистически значимым. Уровень гликемии через 2 часа после ОГТТ через 6 месяцев терапии статистически значимо повысился на $0,44 \pm 1,09$ ммоль/л. Исходно уровень ИРИ в контрольной группе составил $18,69 \pm 8,57$ мкМЕд/мл, т.е. несколько ниже, чем в основной группе (табл.5). При оценке в динамике, снижение данного показателя составило $3,1 \pm 8,8$ мкМЕд/мл и не достигло уровня статистической значимости.

При оценке индекса НОМА-IR, у всех пациентов контрольной группы исходно наблюдалась инсулинорезистентность (средний балл составил $4,67 \pm 2,14$), на фоне лечения статистически значимой динамики показателя не произошло (табл.16).

Таблица 16. Динамика основных показателей углеводного обмена в контрольной группе

Параметр	Исходно, M±σ	Через 6 мес, M±σ	Изменение на фоне терапии, M±σ	Достоверность различий, p
ГПН, ммоль/л	$5,4 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,6$	$0,08 \pm 0,56$	p=0,423
Уровень гликемии через 2 часа после ОГТТ, ммоль/л	$6,1 \pm 1,3$	$6,5 \pm 1,3$	$-0,44 \pm 1,09$	p=0,04
ИРИ натощак, мкЕд/мл	$18,7 \pm 8,6$	$15,6 \pm 8,4$	$3,1 \pm 8,8$	p*=0,231
Индекс НОМА- IR, баллы	$4,7 \pm 2,1$	$3,7 \pm 2,2$	$1,0 \pm 2,4$	p*=0,418

p – критерий Стьюдента

* - для показателей, не имеющих нормального распределения рассчитан критерий Колмогорова-Смирнова

Динамика показателей липидного спектра

На фоне лечения отмечалось статистически значимое снижение уровня ОХС и ЛПНП. Динамика показателей липидного спектра представлена в табл.17.

Таблица 17. Динамика показателей липидного профиля у пациентов в контрольной группе

Параметр	Исходно, М±σ	Через 6 мес, М±σ	Изменение на фоне терапии, М±σ	Достоверность различий, р
ОХС, ммоль/л	5,8±1,4	5,4±1,1	0,4±0,9	р=0,019
ЛПНП, ммоль/л	3,9±1,2	3,5±1,0	0,5±0,8	р=0,005
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,2±0,4	0,01±0,21	р=0,733
ТГ, ммоль/л	1,9±0,9	1,8±1,1	0,01±0,8	р=0,953

р – критерий Стьюдента

Динамика уровня АД

У пациентов контрольной группы исходно отмечались более низкие показатели САД, чем у пациентов основной группы (табл.4). Средний уровень САД составил 132,1±13,8 мм рт ст, ДАД - 85,4±7,9 мм рт ст. Доля пациентов, нуждающихся в антигипертензивной терапии на момент начала исследования составила 54% (15 человек). В ходе проведенного исследования динамика систолического, диастолического АД, частоты пульса не достигла уровня статистической значимости, доля пациентов, нуждающихся в антигипертензивной терапии (табл.18) снизилась на 4%, т.е. удалось отменить антигипертензивную терапию одному пациенту.

Таблица 18. Динамика уровня АД на фоне терапии в контрольной группе

Параметр	Исходно, М±σ	Через 6 мес, М±σ	Изменение на фоне терапии, М±σ	Достоверность различий, р
САД, мм рт ст	132,1±13,8	131,2±13,5	1,2±10,5	р=0,544
ДАД, мм рт ст	85,4±7,9	83,1±7,0	2,0±7,5	р=0,149
ЧСС, уд. в мин	77,3±10,0	76,3±8,6	0,9±4,4	р=0,260

р – критерий Стьюдента

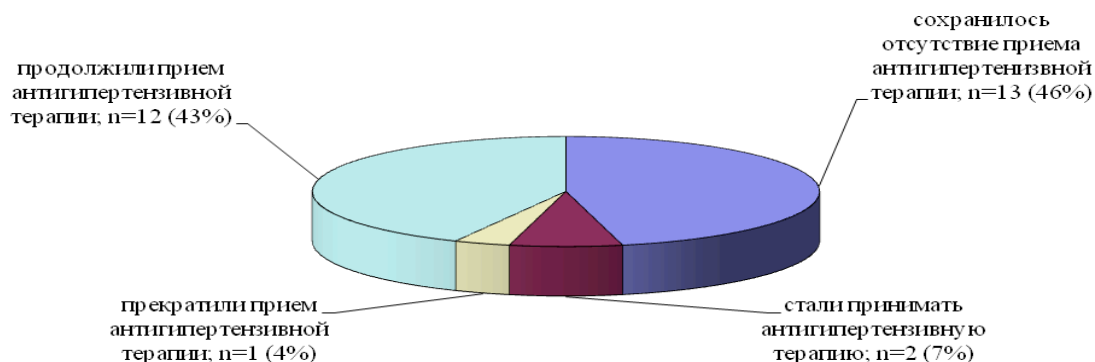


Рисунок 5. Динамика потребности в антигипертензивной терапии в контрольной группе.

На рисунке 5 отражена потребность в антигипертензивной терапии в контрольной группе. Отмечена существенная доля пациентов, продолживших (43%, n=12) и впервые начавших (7%, n=2) прием антигипертензивной терапии, отменить терапию удалось лишь у 4% (1 пациента).

Данные изменения коррелируют с изменением стоимости антигипертензивной терапии. Исходно средняя стоимость антигипертензивной терапии в контрольной группе составила $8,6 \pm 14,2$ руб/сут. На фоне терапии отмечалось статистически значимое повышение средней стоимости антигипертензивной терапии на $3,6 \pm 9,0$ руб/сут ($p=0,001$).

Динамика уровня печеночных трансаминаз.

Распространенность печеночного цитолиза, диагностированного на основании повышенного уровня трансаминаз, на момент начала исследования в контрольной группе составила 52% (16 человек). Степень повышения уровня АСТ колебалась от 32 до 68 Ед/л (средний уровень АСТ $27,84 \pm 13,85$ Ед/л), степень повышения уровня АЛТ колебалась от 31 до 114 Ед/л (средний уровень АЛТ $36,34 \pm 23,68$ Ед/л). Значения трансаминаз у всех пациентов контрольной группы были повышены умеренно, не более чем в 3 раза. Данная оценка проводилась с целью контроля безопасности назначения гиполипидемических препаратов пациентам с МС и сопутствующей

дислипидемией.

В ходе исследования в контрольной группе изменение уровня печеночных трансаминаз не было клинически и статистически значимым (табл. 19).

Таблица 19. Динамика уровня трансаминаз на фоне терапии в контрольной группе

Параметр	Исходно, M±σ	Через 6 мес, M±σ	Изменение на фоне терапии	Отличия
АСТ, Ед/л	27,84±13,85	24,6±12,0	2,8±10,1	p=0,137
АЛТ, Ед/л	36,34±23,68	32,5±21,9	2,8±14,1	p*=0,066

p – критерий Стьюдента

* - для показателя, не имеющих нормального распределения рассчитан критерий Колмогорова-Смирнова

Оценка качества жизни

Всеми пациентами был заполнен опросник SF-36 исходно и через 6 месяцев терапии. В начале исследования в контрольной группе средние значения по всем шкалам составили от 39,00±14,41 по шкале Общего состояния здоровья до 73,33±11,84 по шкале Физического функционирования. Через 6 месяцев лечения произошло статистически значимое увеличение баллов по шкалам Физического функционирования, Боли, Общего здоровья и Жизнеспособности (таблица 20, рис.5). На основании показателей восьми шкал SF-36 рассчитан интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ), размерностью от 0 до 1. Исходно интегральный показатель качества жизни, рассчитанный по площади (ИПКЖ 1), в контрольной группе составил 0,67±0,13, полученный методом регрессионного анализа (ИПКЖ 2) - 0,62±0,15. Через 6 месяцев терапии ИПКЖ 1 повысился до 0,71±0,12 (p=0,451), а ИПКЖ 2 остался без изменений и составил 0,61±0,11(p=0,681).

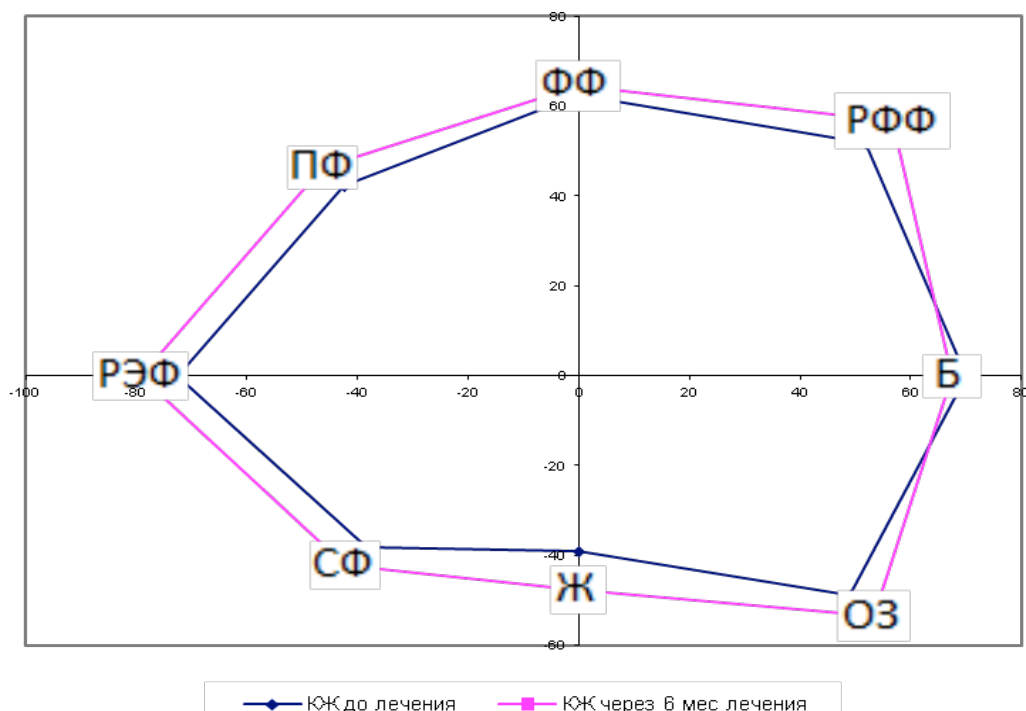
Таблица 20. Динамика показателей качества жизни пациентов контрольной группы

Шкалы	Исходно,	Через 6 мес,	Изменение на фоне	Достоверность
-------	----------	--------------	-------------------	---------------

	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	терапии, $M \pm \sigma$	различий, p
ФФ	73,3±11,8	80,2±12,1	-6,8±12,8	p*=0,404
РФФ	70,0±33,7	67,5±31,6	2,5±39,0	p=0,728
Б	69,2±19,4	75,5±20,4	-6,3±15,4	p=0,032
ОЗ	39,0±14,4	47,7±15,1	-8,7±10,8	p*=0,016
Ж	54,2±12,5	59,8±16,3	-5,7±14,2	p=0,038
СФ	72,5±16,2	79,2±19,0	-6,7±18,2	p=0,054
РЭФ	60,0±40,6	65,6±33,4	-5,6±42,1	p=0,469
ПЗ	62,4±13,8	64,5±18,9	-2,1±12,9	p=0,371
ОФФ	52,9±5,4	53,0±5,9	-0,1±5,3	p=0,916
ОПФ	43,8±9,6	45,6±11,0	-1,8±9,6	p=0,306

p – критерий Стьюдента;

* - для показателей, не имеющих нормального распределения рассчитан критерий Колмогорова-Смирнова



КЖ – качество жизни

РФФ – ролевое физическое функционирование

ОЗ – общее здоровье

СФ – социальное функционирование

ПФ – психическое функционирование

ФФ – физическое функционирование

Б – боль

Ж – жизнеспособность

РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование

Рисунок 6. Динамика показателей качества жизни на фоне терапии в контрольной группе.

На рисунке 6 отражен умеренный прирост показателей шкал SF-36 на фоне стандартной терапии МС.

С целью оценки психо-эмоционального статуса, до и после лечения пациентами был заполнен опросник депрессии Бека. По результатам анкетирования депрессия присутствовала у 64,3% (n=18) пациентов: у 46,4% (n=13) пациентов - легкая, у 14,3% (n=4) - умеренная и у 3,6% (n=1) пациентов - выраженная депрессия. Через 6 месяцев терапии произошло статистически значимое ($p=0,022$) снижение распространенности депрессии среди пациентов до 50% (n=14), на долю легкой депрессии пришлось 35,7% (n=10), на долю умеренной 10,7% (n=3), доля выраженной депрессии осталась без изменений.

3.1.2 Оценка динамики клинико-лабораторных показателей, психо-эмоционального статуса и качества жизни пациентов в основной группе.

Все пациенты, вошедшие в исследование, завершили его. Серьезных побочных эффектов за период исследования мы не наблюдали. На фоне терапии орлистатом отмечались нежелательные явления в виде диареи (у 6 пациентов), маслянистые выделения из прямой кишки (у 3 пациентов). Побочные эффекты были выражены слабо, отмечались только в начале исследования и имели преходящий характер. Продолжительность побочных эффектов зависела от соблюдения пациентами рекомендаций по ограничению жиров в питании. Возникновение побочных эффектов служило дополнительным фактором, стимулирующим пациентов следовать рекомендациям по питанию.

Динамика антропометрических показателей

В основной группе на фоне терапии было достигнуто статистически значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ. Масса тела снизилась в среднем на $10,7 \pm 6,9$ кг ($10,0 \pm 6,4\%$). Клинически значимого снижения массы тела, на $\geq 5\%$ от исходной, за период лечения достигло 23 человека (76,7%), более чем на 10% - 12 пациентов (40%). Исходно все обследованные пациенты имели $ОТ \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, что соответствовало

абдоминальному ожирению. Снижение массы тела сопровождалось уменьшением ОТ на $10,0 \pm 6,4$ см (табл. 21).

Таблица 21. Динамика антропометрических показателей в основной группе

Параметр	Исходно, M±σ	Через 6 мес, M±σ	Изменение на фоне терапии, M±σ	Достоверность различий, p
Масса тела, кг	107,9±17,4	97,2±17,9	10,7±6,9	p <0,001
ИМТ, кг/м ²	38,21±5,4	34,2±5,2	4,0±2,6	p <0,001
ОТ, см	115,6±10,5	105,5±11,0	10,0±6,4	p <0,001

p – критерий Стьюдента

Динамика показателей углеводного обмена

Нарушения углеводного обмена исходно были выявлены у 12 пациентов (40%), в том числе НГН у 10 пациентов (30%), НТГ у 7 пациентов (23,3%). При повторном исследовании (через 6 месяцев) нарушение углеводного обмена выявлялось у 4 пациентов (13,3%), в том числе НГН у 3 пациентов (10%), НТГ у 1 пациента (3,3%).

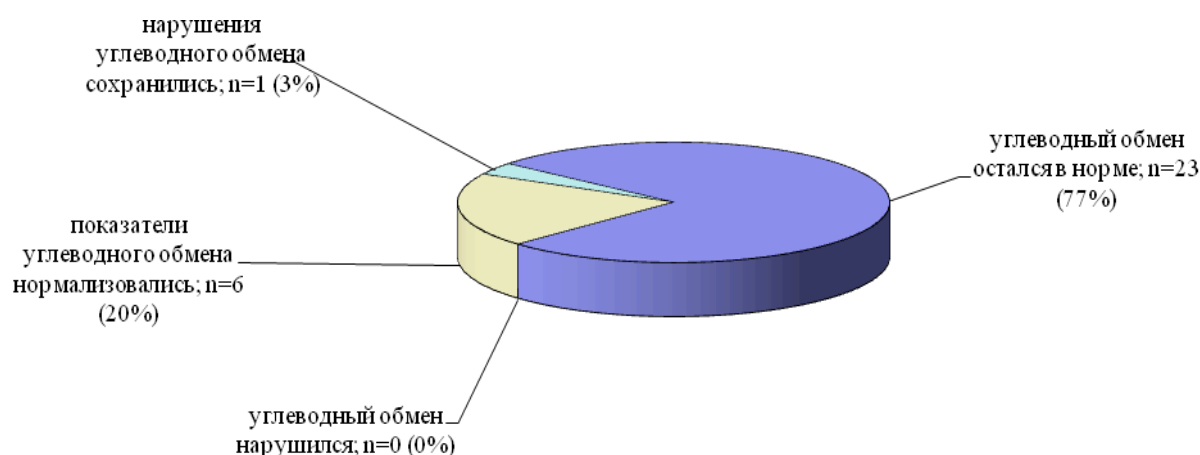


Рисунок 7. Динамика углеводного обмена в основной группе.

На рисунке 7 отражена динамика углеводного обмена на фоне комплексной терапии МС. Отмечается существенная доля пациентов, у

которых показатели гликемии нормализовались, пациентов с ухудшением углеводного обмена выявлено не было.

Исходно средний уровень гликемии натощак в основной группе составил $5,2 \pm 0,6$ ммоль/л. Снижение уровня гликемии натощак на фоне терапии составило $0,24 \pm 0,64$ ммоль/л ($p=0,051$). Уровень гликемии через 2 часа после ОГТТ снизился более значительно, на $0,63 \pm 1,53$ ммоль/л ($p=0,033$).

Положительные изменения антропометрических показателей сопровождались снижением инсулинорезистентности: на фоне терапии было достигнуто статистически значимое снижение уровня инсулина натощак и индекса НОМА-IR (табл.22).

Таблица 22. Динамика показателей углеводного обмена в основной группе

Параметр	Исходно, М±σ	Через 6 мес, М±σ	Изменения на фоне терапии, М±σ	Достоверность различий, p
ГПН, ммоль/л	$5,2 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,5$	$0,24 \pm 0,64$	$p=0,051$
Уровень гликемии через 2 часа после ОГТТ, ммоль/л	$6,5 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,2$	$0,63 \pm 1,53$	$p=0,033$
ИРИ натощак, мкЕд/мл	$24,0 \pm 7,3$	$14,4 \pm 8,4$	$9,7 \pm 9,3$	$p<0,001$
Индекс НОМА, баллы	$5,6 \pm 1,7$	$3,2 \pm 2,1$	$2,3 \pm 2,2$	$p<0,001$

p – критерий Стьюдента

Динамика показателей липидного спектра

На фоне терапии в основной группе было отмечено статистически значимое снижение уровня общего холестерина ($p<0,001$) и ЛПНП ($p=0,002$). Динамика показателей липидного спектра отражена в табл. 23.

Таблица 23. Динамика показателей липидного профиля у пациентов основной группы

Параметр	Исходно, М±σ	Через 6 мес, М±σ	Изменения на фоне терапии,	Достоверность различий, p

			М±σ	
ОХС, ммоль/л	6,0±1,0	4,9±1,1	1,1±1,1	p<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,8±1,0	3,0±0,9	0,8±1,2	p=0,002
ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,25	1,08±0,31	-0,03±0,27	p=0,544
ТГ, ммоль/л	2,6±2,7	1,7±1,0	0,9±2,3	p*=0,06

p – критерий Стьюдента

* - для показателя, не имеющего нормального распределения рассчитан критерий Колмогорова-Смирнова

Динамика уровня АД

Исходно средний уровень САД у пациентов основной группы составил 139,2±11,9 мм рт ст, ДАД - 88,2±10,1 мм рт ст, 53% (16 человек) нуждались в приеме антигипертензивной терапии. На фоне терапии произошло статистически значимое снижение систолического, диастолического АД, частоты сердечных сокращений, а также доли пациентов, нуждающихся в антигипертензивной терапии (табл. 24).

Таблица 24. Динамика уровня АД на фоне терапии в основной группе

Параметр	Исходно, М±σ	Через 6 мес, М±σ	Изменение на фоне терапии, М±σ	Достоверность различий, p
САД, мм рт ст	139,2±11,9	126,5±7,8	12,7±11,4	p<0,001
ДАД, мм рт ст	88,2±10,1	80,2±5,6	8,0±8,8	p<0,001
Пульс, уд. в мин	78,3±9,5	74,0±5,8	4,3±8,3	p=0,009

p – критерий Стьюдента

В связи с тенденцией к снижению АД проводилась ежемесячная коррекция антигипертензивной терапии с постепенной ее отменой у отдельных пациентов. В основной группе на фоне лечения 7 пациентов перестали нуждаться в антигипертензивной терапии, т.е. доля пациентов, нуждающихся в антигипертензивной терапии, снизилась на 20%.

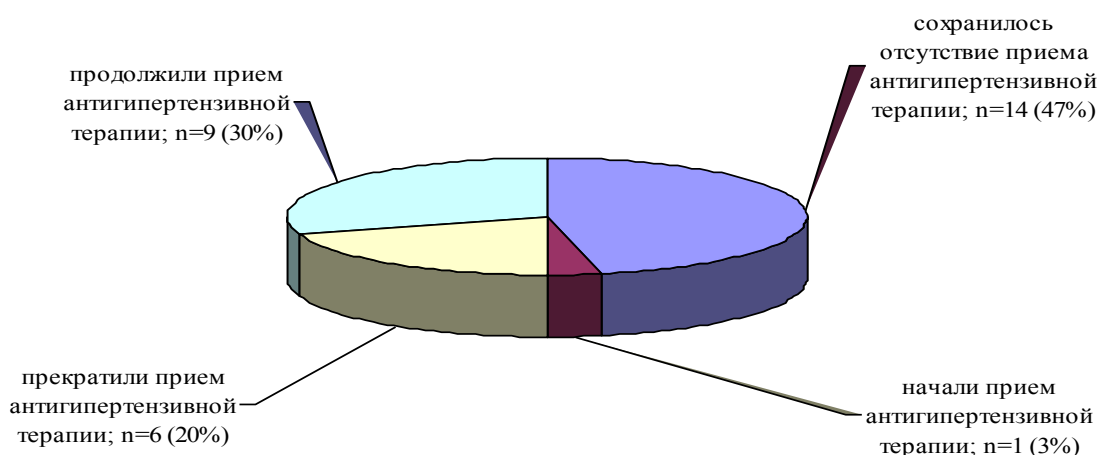


Рисунок 7. Динамика потребности в антигипертензивной терапии в основной группе.

На рисунке 7 отражена потребность в антигипертензивной терапии в основной группе. Отмечена существенная доля пациентов, прекративших прием антигипертензивной терапии на фоне лечения (20%, n=6).

Данные изменения сопровождались соответствующим снижением средней стоимости антигипертензивной терапии. Исходно средняя стоимость антигипертензивной терапии в основной группе составила $10,6 \pm 12,7$ руб/сут. На фоне терапии отмечалось статистически значимое снижение средней стоимости антигипертензивной терапии на $4,0 \pm 5,6$ руб/сутки ($p=0,012$).

Динамика уровня печеночных трансаминаз.

Распространенность печеночного цитолиза, диагностированного на основании повышенного уровня трансаминаз, на момент начала исследования в основной группе составил 43,33% (13 человек). Степень повышения уровня АСТ колебалась от 35 до 123 Ед/л (средний уровень АСТ $29 \pm 19,44$ ЕД/л), степень повышения уровня АЛТ колебалась от 32 до 187 Ед/л (средний уровень АЛТ $37,47 \pm 27,58$ Ед/л). Уровень трансаминаз у 93,3% пациентов был повышен умеренно, не более чем в 3 раза; у 6,7% пациентов отмечалось повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза. Данная оценка была необходима для контроля безопасности назначения гиполипидемических препаратов (статинов) и метформина пациентам с МС и сопутствующей дислипидемией.

На фоне терапии в основной группе произошло статистически значимое снижение уровня трансаминаз (табл. 25), доля пациентов с наличием синдрома печеночного цитолиза снизилась на 26%.

Таблица 25. Динамика уровня трансаминаз на фоне терапии в основной группе

Параметр	Исходно, М±σ	Через 6 месяцев, М±σ	Через 6 месяцев терапии, М±σ	Достоверность различий, р
АСТ, Ед/л	29,00±19,44	21,9±9,9	7,1±16,2	р*=0,021
АЛТ, Ед/л	37,47±27,58	24,5±10,8	13,0±23,1	р=0,005

р – критерий Стьюдента

* - для показателя, не имеющего нормального распределения рассчитан критерий Колмогорова-Смирнова

Оценка качества жизни.

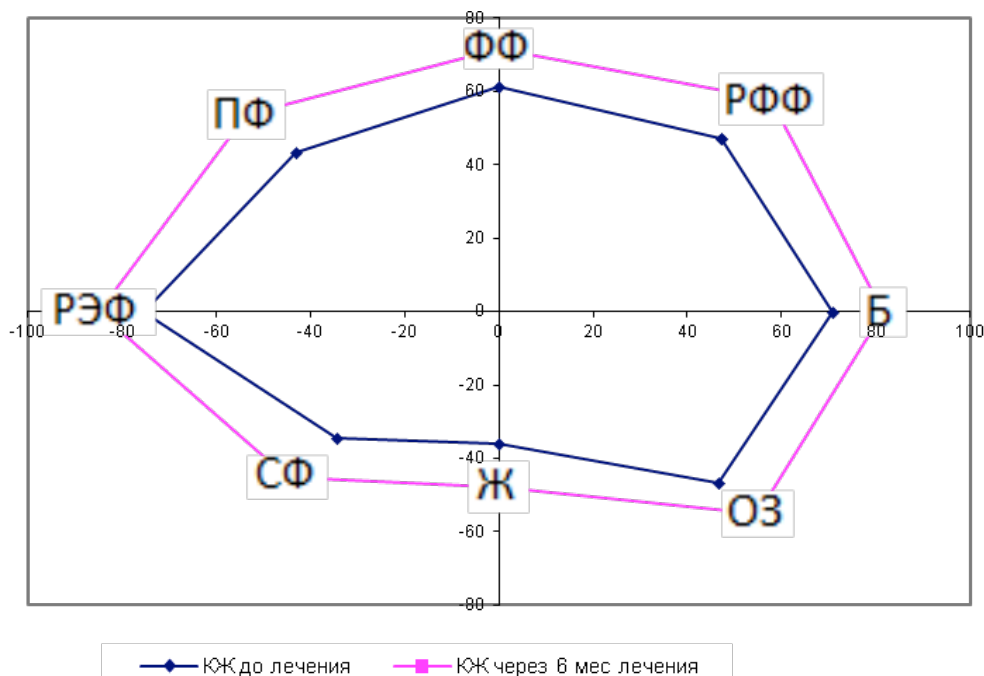
Всеми пациентами был заполнен опросник SF36 до и после лечения. Исходно в основной группе пациентов средние значения по всем шкалам составили от 35,83±14,45 по шкале Общего состояния здоровья до 75,42±19,55 по шкале Социального функционирования. Через 6 месяцев лечения произошло статистически значимое увеличение показателей практически по всем шкалам опросника (табл. 26, рис. 8).

Таблица 26. Динамика показателей качества жизни на фоне терапии пациентов основной группы

Шкалы	Исходно, М±σ	Через 6 мес, М±σ	Изменения на фоне терапии, М±σ	Достоверность различий, р
ФФ	66,8±20,1	81,7±18,6	-14,8±13,9	р<0,001
РФФ	70,8±32,9	81,7±24,5	-10,8±29,9	р=0,056
Б	66,0±25,1	77,8±21,0	-11,8±28,2	р=0,029
ОЗ	35,8±14,5	47,7±14,2	-11,8±11,7	р<0,001
Ж	48,8±16,9	63,7±18,4	-14,8±17,8	р<0,001
СФ	75,4±19,6	85,0±17,2	-9,6±14,6	р*=0,042
РЭФ	61,1±37,3	75,6±31,5	-14,5±35,8	р=0,035
ПЗ	61,3±18,7	71,5±15,3	-10,1±13,9	р*=0,052
ОФФ	51,9±5,2	53,6±4,5	-1,7±4,3	р=0,041
ОПФ	44,2±9,8	49,2±8,4	-5,0±8,2	р=0,002

р – критерий Стьюдента

* - для показателей, не имеющих нормального распределения, рассчитан критерий Колмогорова-Смирнова



КЖ – качество жизни
 РФФ – ролевое физическое функционирование
 ОЗ – общее здоровье
 СФ – социальное функционирование
 ПФ – психическое функционирование
 ФФ – физическое функционирование
 Б – боль
 Ж – жизнеспособность
 РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование

Рисунок 8. Динамика показателей качества жизни на фоне терапии в основной группе.

На рисунке 8 отражен существенный прирост показателей шкал SF-36 на фоне комплексной терапии МС.

Исходно в основной группе интегральный показатель качества жизни, рассчитанный по площади (ИПКЖ 1) составил $0,65 \pm 0,15$, интегральный показатель качества жизни, рассчитанным методом регрессионного анализа (ИПКЖ 2) - $0,62 \pm 0,08$. Через 6 месяцев терапии произошло повышение как ИПКЖ 1 (до $0,76 \pm 0,15$, $p < 0,001$), так и ИПКЖ 2 (до $0,66 \pm 0,08$, $p = 0,086$).

С целью оценки психо-эмоционального статуса, до и после лечения пациентами был заполнен опросник депрессии Бека. По результатам анкетирования депрессия присутствовала у 62,1% ($n=18$) пациентов: у 44,8% ($n=13$) пациентов - легкая, у 10,3% ($n=3$) - умеренная и у 6,9% ($n=2$) пациентов - выраженная депрессия. Через 6 месяцев терапии произошло статистически значимое ($p < 0,001$) снижение распространенности и выраженности депрессии среди пациентов. Депрессия регистрировалась у

27,6% (n=8), на долю легкой депрессии пришлось 20,7% (n=6), умеренной - 6,9% (n=2), выраженная депрессия не регистрировалась.

3.2 Клинико-экономический анализ эффективности лечения пациентов с МС в основной и контрольной группе.

По большинству клинических и лабораторных параметров изменения были статистически значимо более выражены в группе, принимавшей метформин (Глюкофаж) и орлистат (Ксеникал) по сравнению с контрольной группой (табл.27).

Таблица 27. Изменение антропометрических, клинических и лабораторных показателей на фоне терапии

Группа	Основная	Контрольная	Достоверность различий p
	M±σ	M±σ	
Δ массы тела, кг	10,7±6,9	4,7±7,1	0,002
Δ ИМТ, кг/м ²	4,05±2,62	1,66±2,49	0,001
Δ ОТ, см	10,0±6,4	3,4±6,9	<0,001
Δ САД, мм рт ст	12,7±11,4	1,2±10,6	<0,001
Δ ДАД, мм рт ст	8,0±8,7	2,1±7,5	0,007
Δ ЧСС, уд. в мин	4,3±8,3	0,9±4,4	0,057
Δ глк0, моль/л	0,24±0,64	0,08±0,56	0,234
Δ глк120, моль/л	0,63±1,53	-0,44±1,09	0,005*
Δ ИРИ, мкЕД/мл	9,65±9,28	2,94±8,77	0,006
Δ НОМА, баллы	2,32±2,19	0,91±2,35	0,019
Δ о.хс, моль/л	1,1±1,1	0,4±0,9	0,006
Δ ЛПНП, моль/л	0,8±1,2	0,5±0,8	0,199
Δ ЛПВП, моль/л	-0,03±0,27	0,01±0,21	0,448
Δ ТГ, моль/л	0,9±2,3	-0,01±0,8	0,057*
Δ АСТ, ЕД/л	7,1±16,2	2,8±10,1	0,260*
Δ АЛТ, ЕД/л	13,0±23,1	2,6±14,1	0,040

p – критерий получен дисперсионным анализом

p* - критерий Манна-Уитни для показателей, не имеющих нормального распределения

Таким образом, показано, что комплексная терапия МС обладает большей клинической эффективностью по сравнению со стандартной терапией.

Среднее значение прямых медицинских затрат на обследование и лечение одного пациента с МС в течение 6 месяцев в контрольной группе составила **18878,5±4689,4 руб.**, из них **5328,5±4689,4 руб.** – общая стоимость терапии, **13550 руб.** – стоимость диагностических мероприятий и

консультаций специалистов. Для основной группы прямые медицинские затраты на обследование и лечение одного пациента составили **33440,4±2304,7 руб.**, из них **22826,6±4622,1 руб.** – общая стоимость терапии, **13550 руб.** – стоимость диагностических мероприятий и консультаций специалистов (табл. 28).

Таблица 28. Затраты на обследование и лечение пациентов с МС за 6 месяцев в зависимости от схемы терапии

Схема терапии	Контрольная группа, руб.	Основная группа, руб.
Общие прямые медицинские затраты за 6 месяцев, руб. M±σ	18878,5±4689,4	33440,4±2304,7
Стоимость медикаментозной терапии	5328,5±4689,4	22826,6±4622,1
Стоимость диагностических мероприятий и консультаций специалистов	13 550,0	13 550,0

В анализ клинико-экономической эффективности лечения пациентов с МС вошло 60 человек, из них 30 пациентам проводились мероприятия по изменению образа жизни и 30 человек получали терапию, включающую, помимо обучения, метформин и орлистат. При сравнительной оценке общих прямых медицинских затрат выявлено, что консультирование и обучение пациентов с МС является менее дорогостоящей тактикой (табл. 28, рис 9).

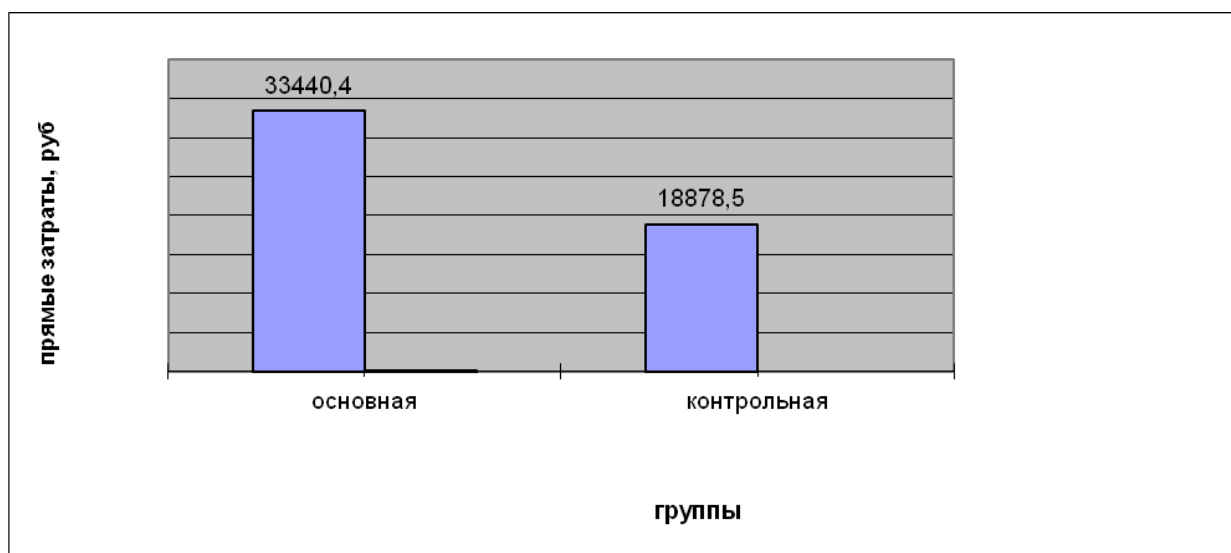


Рисунок 9. Оценка прямых затрат по группам.

За эффективность лечения пациентов с МС мы приняли среднее снижение массы тела в кг, а также долю пациентов, достигших клинически значимого снижения массы тела $>5\%$ от исходного.

Выявлено, что у пациентов, которые, помимо обучения, принимали орлистат и метформин, отмечалось более выраженное снижение массы тела и, соответственно, доля пациентов, достигших клинически значимого снижения массы тела, также была выше (табл.15, 21).

В случае, если за эффективность принимается снижение массы тела в кг, соотношение «затраты - эффективность» для контрольной группы пациентов с МС составило $18878,5/4,7 = 4\,016,7$. Для основной группы пациентов соотношение «затраты - эффективность» составило $33440,4/10,7 = 3\,125,3$. Таким образом, снижение массы тела на 1 кг будет стоить 4 016,7 руб. для пациентов контрольной группы и 3 125,3 руб. для пациентов основной группы.

В случае, если за эффективность принимается доля пациентов, достигших клинически значимого снижения массы тела ($>5\%$ от исходного), показатель эффективности контрольной группы составляет 0,37 (37%), а основной - 0,77 (77%). Коэффициент «затраты - эффективность» в таком случае будет равен $18878,5/0,37 = 51\,023,0$ в контрольной группе и $33440,4/0,77 = 43\,429,1$ в основной группе.

В основной группе, несмотря на большую затратность, коэффициент соотношения «затраты-эффективность» в обоих случаях был ниже, чем в группе контроля. Полученные коэффициенты соотношения «затраты-эффективность» указывают, что схема, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности по сравнению с обучением и консультированием пациентов более эффективна как с клинической, так и с экономической точек зрения.

Поскольку в нашем исследовании более эффективная схема терапии оказалась в то же время более затратной, был рассчитан показатель «приращения затрат». В случае, если за показатель эффективности было

принято снижение массы тела в кг, показатель «приращения затрат» равнялся $(33787,0-19201,8) / (10,7-4,7) = 2430,9$ руб. Рассчитанный показатель демонстрирует, каких дополнительных вложений требует снижение массы тела на 1 кг при использовании схемы лечения, включающей метформин и орлистат.

По результатам Марковского моделирования ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) пациентов с МС при отсутствии профилактики составляет в сумме 21,8 года, в том числе после появления осложнений - 12,4 лет. При использовании мероприятий по изменению образа жизни ОПЖ составит 22,5 года, в том числе 11,9 лет с осложнениями. При схеме лечения МС, включающей метформин и орлистат, ОПЖ составит 24,1 года, в том числе 12,4 лет после появления осложнений.

С учетом полученных результатов ожидаемой продолжительности жизни в разных группах нами рассчитаны LYG (life years gained, добавленные годы жизни) для стандартной тактики ведения пациентов с МС и для схемы терапии, включающей фармакотерапию инсулинорезистентности и ожирения.

$$\text{LYG конт.гр.} = 22,5 - 21,8 = 0,7 \text{ года}$$

$$\text{LYG осн.гр.} = 24,1 - 21,8 = 2,3 \text{ года}$$

Рассчитанные показатели указывают, что схема, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности, сохраняет пациентам больше лет жизни по сравнению с обучением пациентов по изменению образа жизни.

С помощью описанной выше математической модели рассчитаем выживаемость больных, у которых было выявлено наличие МС, в зависимости от варианта терапии: «обучение», «обучение+фармакотерапия» и «без лечения»:

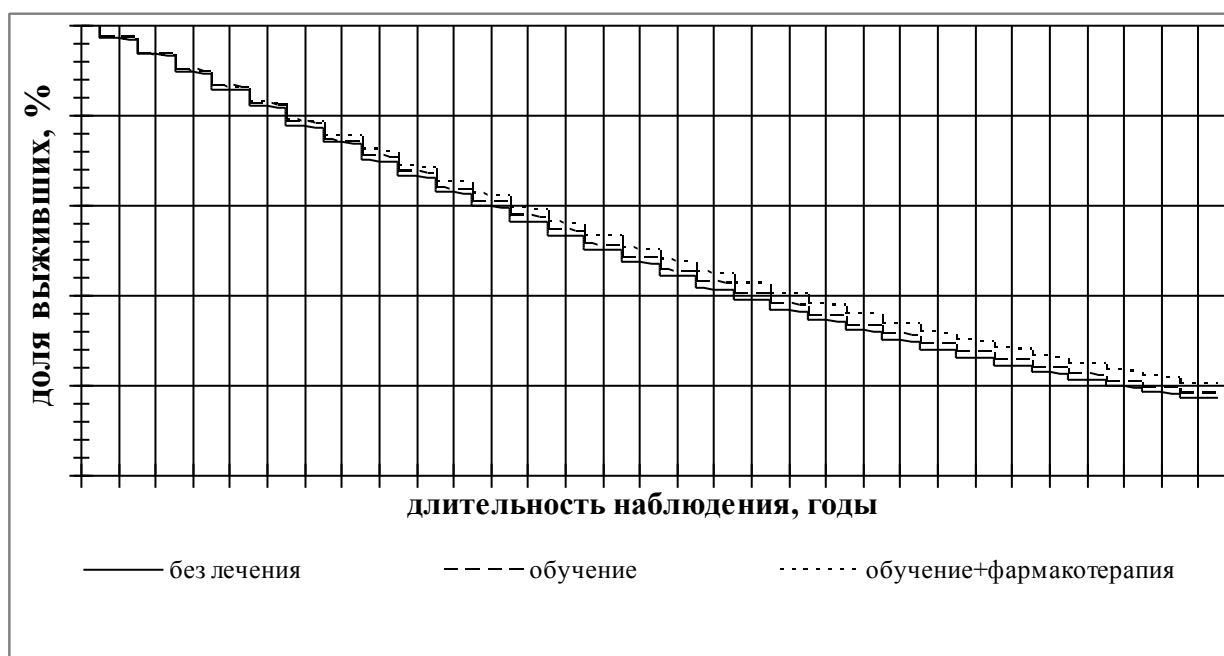


Рисунок 10. Рассчитанная при помощи математической модели ожидаемая выживаемость больных, у которых было выявлено наличие МС, в зависимости от варианта терапии.

Модель предсказывает увеличение ожидаемой продолжительности жизни больных с МС при применении терапии, включающей метформин и орлистат, примерно на 2 года. Из рисунка 10 следует, что через 20 лет в группе из 100 человек фармакотерапия МС сохранит примерно 4 жизни, а обучение и консультирование пациентов - одну жизнь по сравнению с отсутствием лечения. При сравнении полученных в результате моделирования данных с фактическими следует учесть, что на больших периодах наблюдения модель будет предсказывать завышенные величины выживаемости, так как в ее рамках не учитывается увеличение смертности с возрастом.

Модель позволяет рассчитать не только общую выживаемость, но и динамику числа осложнений.

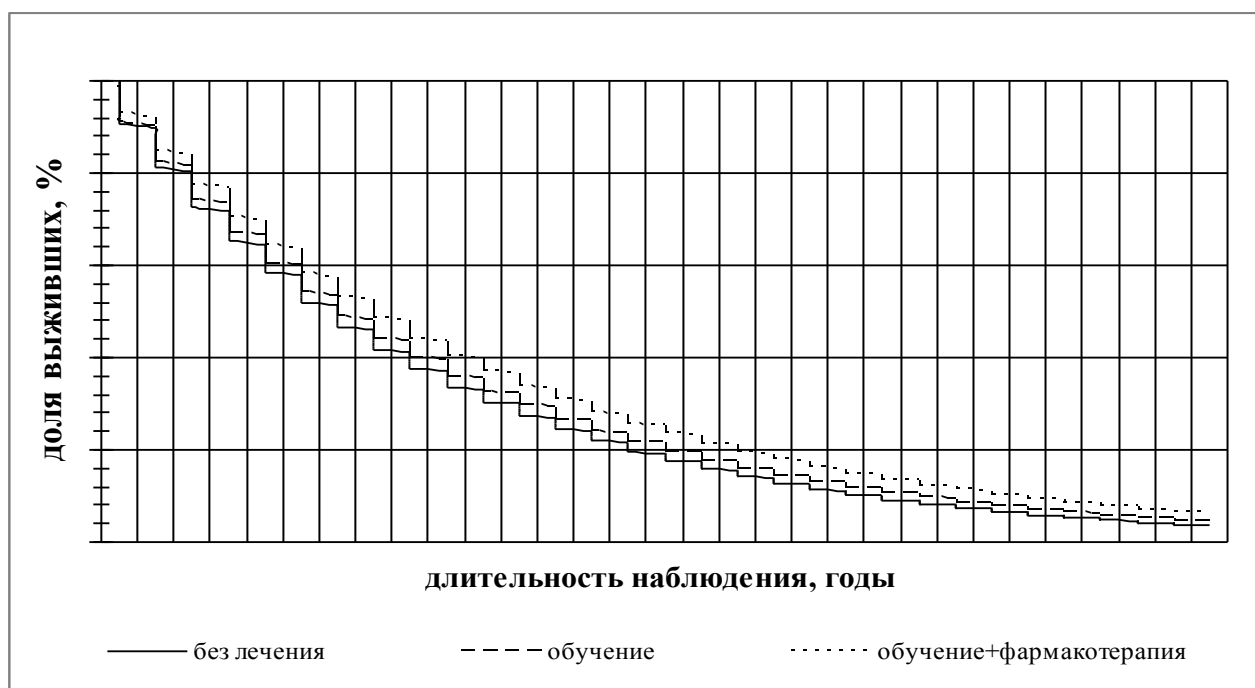
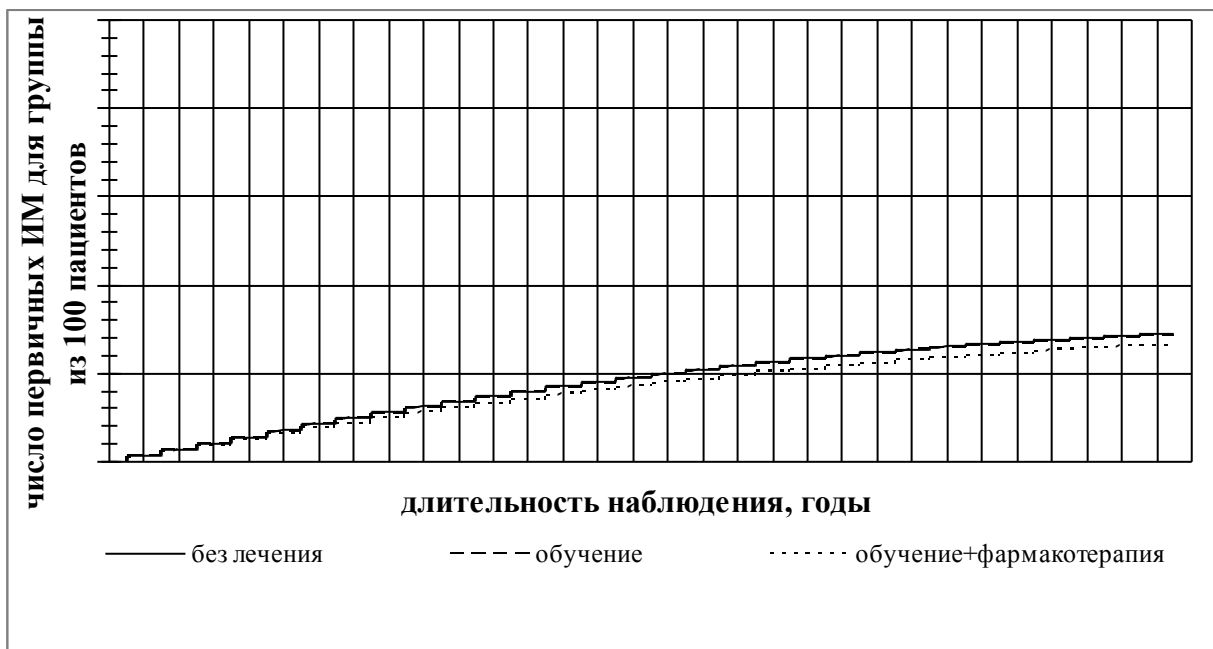


Рисунок 11. Доля больных с МС, оставшихся в живых и не имеющих СД2, ОНМК и ИМ, в зависимости от длительности наблюдения для разных вариантов терапии.

Из рисунка 11 следует, что в группе из 100 человек за 20 лет фармакотерапия ожирения и инсулинорезистентности увеличивает количество пациентов, проживших без осложнений на 5, а обучение и консультирование пациентов на 1 человека по сравнению с отсутствием лечения. Также модель позволяет рассчитать динамику числа рассматриваемых осложнений.

Рисунок 12. Динамика числа первичных ИМ для группы из 100 больных с МС для разных вариантов терапии.

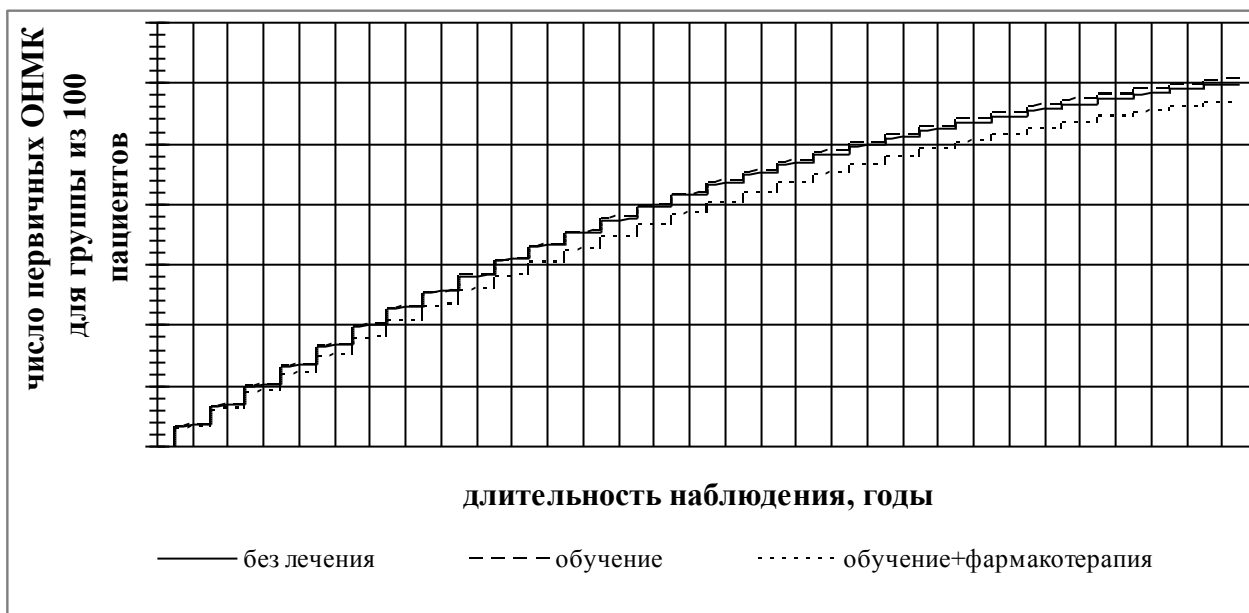


При расчете числа инфарктов миокарда, во-первых, не учитывались повторные инфаркты среди больных, у которых ИМ уже мог состояться за рассматриваемый период наблюдения (то есть, после выявления МС), и, во-вторых, из числа инфарктов не исключались умершие.

Из рисунка 12 следует, что за 20 лет для группы из 100 больных ожидаемое число инфарктов при использовании фармакотерапии ожирения и инсулинорезистентности будет на 3 меньше, чем при отсутствии лечения и на 2 меньше, чем при обучении пациентов изменению образа жизни.

Аналогичные данные для ОНМК имеют следующий вид:

Рисунок 13. Динамика числа первичных ОНМК для группы из 100 больных с МС для разных вариантов терапии.



Как следует из рисунка 13, число ожидаемых первичных случаев ОНМК через 20 лет в группе из 100 больных при назначении фармакотерапии будет на 1 меньше, чем без лечения и при обучении пациентов по изменению образа жизни.

Также рассчитаем динамику числа больных СД 2. Аналогично ИМ и ОНМК, не будем исключать из них умерших:

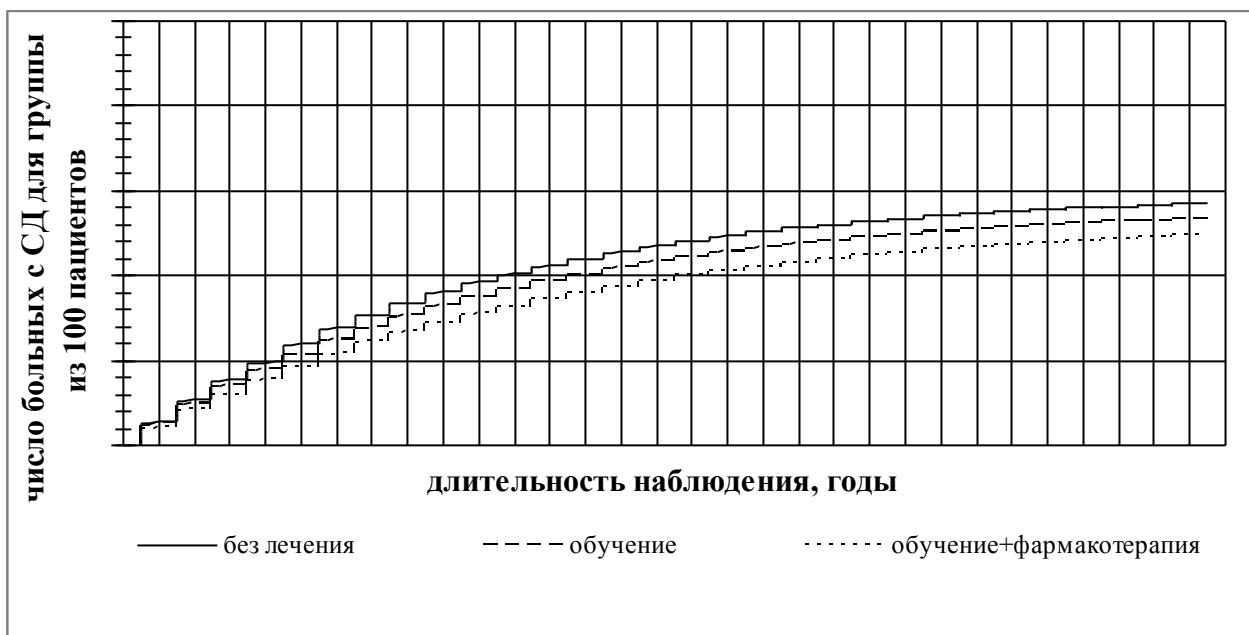


Рисунок 14. Динамика числа больных СД 2 для группы из 100 больных с МС для разных вариантов терапии.

Из рисунка 14 следует, что число ожидаемых случаев СД 2 типа через 20 лет в группе из 100 больных уменьшается при использовании

фармакотерапии ожирения и инсулинорезистентности на 8, а при обучении пациентов по изменению образа жизни на 4 по сравнению с отсутствием лечения.

Таким образом, пролечив 100 пациентов с использованием схемы, включающей фармакотерапию ожирения (орлистат) и инсулинорезистентности (метформин), через 20 лет можно избежать 4 летальных исходов, 3 новых случаев ИМ, 1 ОНМК и 8 случаев СД 2 типа по сравнению с отсутствием лечения, т.е. суммарно - 16 нежелательных последствий МС. Исходя из этого, можно рассчитать показатель NNT (number needed to treat) – количество пролеченных больных на одного излеченного для терапии в основной группе.

$$NNT=100/16 = 6,25.$$

При использовании мероприятий, направленных на модификацию образа жизни, в группе из 100 человек можно избежать 1 летальный исход, 1 ИМ и 4 случая СД 2, т.е. суммарно - 6 нежелательных последствий МС по сравнению с отсутствием лечения.

Таким образом, NNT для обучения пациентов по изменению образа жизни будет равен $100/6 = 16,67$.

Интегральный показатель качества жизни после 6 месяцев терапии составил 0,71 в контрольной группе и 0,76 - в основной группе. Суммарный средневзвешенный показатель QALY за 22,5 года для контрольной группы составил 8,63. Для основной группы суммарный средневзвешенный показатель QALY за 24,1 года составил 9,45.

Рассчитанные показатели указывают, что схема, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности, сохраняет пациентам больше лет качественной жизни по сравнению с обучением по изменению образа жизни.

Кроме того, на основании полученных при моделировании вероятностей осложнений МС, рассчитаны средневзвешенные затраты при альтернативных сценариях.

Суммарные средневзвешенные затраты за 22,5 года в контрольной группе составили 498 745 руб., в основной группе суммарные средневзвешенные затраты за 24,1 лет составили 457 866 руб., то есть на 40 879 рублей меньше, при том что продолжительность жизни при использовании фармакотерапии ожирения и инсулинорезистентности будет на 1,6 года больше.

Дисконтирование. Стоимость лекарственных препаратов и медицинских услуг были дисконтированы по ставке дисконта 5% в год за период 22,5 года для контрольной группы и 24,1 года для основной (согласно рассчитанной по результатам моделирования ожидаемой продолжительности жизни пациентов).

С учетом дисконтирования, средневзвешенные затраты для контрольной группы составили **473 808 руб.**, для основной – **434 973 руб.**

На основании полученных показателей QALY проведен анализ «затраты-полезность». Показатель «затраты-полезность» в контрольной группе без дисконтирования составил $498\ 745/8,63 = 57\ 792$ руб./QALY, с дисконтированием - $473\ 808/8,63 = 54\ 902$ руб./QALY. В основной группе показатель «затраты-полезность» без дисконтирования составил $457\ 866/9,45 = 48\ 451$ руб./QALY, с дисконтированием - $434\ 973/9,45 = 46\ 029$ руб./QALY. Полученные результаты демонстрируют, что схема, включающая фармакотерапию инсулинорезистентности и ожирения, является одновременно как более полезной с точки зрения продолжительности жизни и ее качества, так и более экономически выгодной.

Приемлемая цена за 1 QALY выражается в показателе «порог готовности платить».

Готовность платить варьирует довольно широко в зависимости от страны (табл. 1). По данным ВОЗ, ограничение готовности платить следует соотносить с национальными богатствами страны [3].

Согласно этому положению, можно рассматривать «порог готовности платить» (willingness to pay ratio, wtR) как величину, равную трехкратному

размеру ВВП на душу населения [47]. Интерпретируется порог следующим образом: если результат, выраженный в затратах на 1 QALY, ниже, чем уровень wtR, то технология будет считаться рентабельной; если не превышает 2-х порогов wtR, то приемлемой; если от 2-х до 3-х wtR - погранично приемлемой; больше 3-х wtR – неприемлемой [23]. Полученные значения показателей «затраты-полезность», не превышающие порога готовности платить для РФ, говорят о рентабельности обеих схем терапии.

По данным Федеральной службы государственной статистики [40] в России уровень ВВП на душу населения в 2012 г. составил 436 062,2 руб., соответственно, wtR = 1 308 186,7 руб.

Исходя из результатов полезности двух методов терапии и порога готовности платить рассчитаны показатели «чистая денежная выгода», NMB (net monetary benefit).

NMB контр. гр. = $8,63 \times 1\,308\,186,7 - 498\,745 = 10\,790\,910$ руб. без дисконтирования и $8,63 \times 1\,308\,186,7 - 346\,748,2 = 10\,815\,840$ руб. с дисконтированием.

NMB осн. гр. = $9,45 \times 1\,308\,186,7 - 510\,795,7 = 11\,904\,500$ руб. без дисконтирования и $9,45 \times 1\,308\,186,7 - 485\,255,9 = 11\,927\,390$ руб. с дисконтированием.

В обоих случаях NMB>0, следовательно, при МС как обучение пациентов по изменению образа жизни, так и схема терапии, включающая орлистат и метформин, экономически целесообразны. В то же время, показатель NMB в основной группе выше, чем в контрольной, что говорит о преимуществе схемы, включающей фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности.

В таблице 29 представлены результаты клинико-экономического анализа для сравниваемых схем терапии.

Таблица 29. Результаты клинико-экономического анализа стандартной и комплексной схем терапии МС

	Стандартная терапия	Комплексная терапия
--	---------------------	---------------------

Прямые медицинские затраты, М (руб)	18 878,5	33 440,4
Снижение массы тела М (кг)	4,7	10,7
Коэффициент «затраты-эффективность» 1	4 016,7	3 125,3
Доля пациентов, достигших клинически значимого снижения массы тела, %	37	77
Коэффициент «затраты-эффективность» 2	51 023	43 429
Коэффициент «приращения эффективности затрат»	2 430,9	
LYG	0,7	2,3
QALY	8,63	9,45
Коэффициент «затраты-полезность»	57 792 руб/ QALY без дисконтирования 54 902 руб/QALY с дисконтированием	48 451 руб/QALY без дисконтирования 46 029 руб/QALY с дисконтированием
NNT	16,67	6,25
Показатель «чистая денежная выгода»	10 790 910 руб. – без дисконтирования 10 815 840 руб. – с дисконтированием	11 904 500 руб. – без дисконтирования 11 927 390 руб. – с дисконтированием

3.2.4 Анализ чувствительности.

Для оценки зависимости результатов исследования к изменению входных параметров был проведен анализ чувствительности, при котором учитывалось изменение цен на метформин и орлистат, изменение затрат на лечение осложнений метаболического синдрома, а также изменение качества жизни при МС и его осложнениях.

В качестве изменения стоимости препаратов были взяты минимальная и максимальная розничные цены на метформин и орлистат. Диапазон затрат на лечение осложнений выбран $\pm 37\%$, исходя из разброса стоимости 1 койко-дня по данным Программы государственных гарантий по г. Москве и средней стоимости суток пребывания в стационаре по данным прайс-листов

10 произвольно выбранных стационаров, с учетом специфики осложнений МС. Изменение качества жизни при МС и его осложнениях составило $\pm 10\%$ в связи с полученной разницей в ИПКЖ при использовании различных методов его вычисления.

Максимальная розничная стоимость метформина (Глюкофаж 850 мг) составляет 7,67 руб за 850 мг, для орлистата (Ксеникал) максимальная розничная стоимость составляет 52,38 руб. за 120 мг. При увеличении стоимости препаратов до максимальной розничной и одновременном увеличении затрат на терапию осложнений МС на 37%, средневзвешенные затраты в контрольной группе составят 646 435 руб, в основной – 599 606 руб.

Минимальная розничная стоимость метформина (Глюкофаж 850 мг) составляет 3,23 руб за 850 мг, для орлистата (Ксеникал) минимальная розничная стоимость составляет 5,95 за 120 мг. При уменьшении стоимости препаратов до минимальной розничной и одновременном уменьшении затрат на терапию осложнений метаболического синдрома на 37% средневзвешенные затраты на лечение МС в контрольной группе составят 360 080 руб, в основной – 317 676 руб.

В обоих случаях терапия, включающая метформин и орлистат, будет являться предпочтительной, поскольку будет обладать одновременно наибольшей эффективностью и наименьшей стоимостью.

Поскольку данные о качестве жизни при осложнениях МС были взяты из различных исследований, этот параметр также был изменен на $\pm 10\%$.

При выполнении наилучшего сценария (сочетание минимальной затратности с максимальной эффективностью) показатель «затраты-полезность» составит в контрольной группе $360\,080/9,49=37\,943$ руб/QALY, в основной группе – $317\,676/10,4=30\,546$ руб/QALY. Показатель «чистой денежной выгоды» составит 12 054 610 руб. для контрольной группы и 13 287 470 руб. для основной группы.

В случае наихудшего сценария (сочетание максимальной затратности с минимальной эффективностью) показатель «затраты-эффективность» составит в контрольной группе $646\,435/7,77=83\,196$ руб/QALY, в основной группе – $599\,606/8,5=70\,542$ руб/QALY. Показатель «чистой денежной выгоды» составит в контрольной группе 9 518 176 руб., в основной группе – 10 519 980 руб.

В таблице 30 приведены результаты проведенного анализа чувствительности.

Таблица 30. Результаты анализа чувствительности

	Обучение	Обучение+фармакотерапия
Средневзвешен. затраты	360 080 - 646 435 руб.	317 676 - 569 625 руб.
«затраты-полезность»	37 943 - 83 196 руб/QALY	30 546 - 70 542 руб/QALY
«чистая денежная выгода»	9 518 176 - 12 054 610 руб.	10 519 980 - 13 287 470 руб.

Полученные результаты демонстрируют, что вне зависимости от колебаний цен на препараты, затрат на лечение осложнений и изменения качества жизни пациентов при МС и его осложнениях, схема лечения МС, включающая фармакотерапию инсулинорезистентности и ожирения, будет являться приоритетной по сравнению с обучением и консультированием пациентов по изменению образа жизни.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Проведено открытое краткосрочное проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование по сравнению эффективности обучения и консультирования пациентов по изменению образа жизни и более

активной тактики лечения МС, включающей фармакотерапию инсулинорезистентности (метформин) и ожирения (орлистат).

Ключевая роль дефекта действия инсулина в развитии факторов риска ССЗ и повышение степени инсулинорезистентности по мере увеличения количества критериев МС подтверждены рядом исследований [113; 131], [136], что стало причиной добавления к терапии в основной группе метформина - препарата, повышающего чувствительность тканей к инсулину.

Известно о положительном влиянии снижения массы тела на все компоненты МС. Даже умеренное снижение массы тела, на 5-10% от исходного, вызывает снижение уровня АД, ОХС и ТГ [87]. Множество исследований продемонстрировали, что клинически значимое снижение массы тела сопровождается снижением инсулинорезистентности и показателей углеводного обмена [21; 73; 135], снижением уровней ОХС, ТГ, СЖК, ЛПНП [21; 72; 161], положительными изменениями в системе гемостаза [134], снижением активности РААС, симпатической нервной системы, а, следовательно, и АД [149]. Для того, чтобы достигнуть долговременных преимуществ от снижения веса, необходимо не только снижение массы тела, но и дальнейшее поддержание достигнутого результата.

В то же время, соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни, часто является очень тяжелой задачей для пациентов, эффективность подобных мер со временем снижается [96]. Согласно статистике, только 5% больных удается сохранить достигнутое с помощью диеты и физической нагрузки уменьшение массы тела в течение 1,5–2 лет [10]. В то же время, рядом РКИ продемонстрировано положительное влияние медикаментозной терапии препаратом орлистат не только на снижение массы тела, но и на последующее сохранение достигнутого результата. Поддержание достигнутого снижения массы тела >10% от исходного в течение 2 лет после окончания терапии отмечалось у 34% пациентов группы Орлистата по

сравнению с 18% в группе плацебо ($p=0,02$); сохранение снижения веса $>5\%$ от исходного - у 57% и 37% пациентов соответственно [121].

В связи с этим, для достижения более эффективного воздействия на массу тела, к терапии основной группы был добавлен орлистат – препарат периферического действия для снижения массы тела.

Помимо фармакотерапии инсулинорезистентности и ожирения, пациентам основной группы при необходимости проводился индивидуальный подбор гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

Контрольной группе пациентов с целью снижения массы тела было рекомендовано изменение образа жизни, при необходимости также назначалась антигипертензивная и гиполипидемическая терапия.

Пациенты обеих групп прошли индивидуальное обучение в школе для больных с ожирением, после включения в исследование им было рекомендовано гипокалорийное питание с содержанием жира не более 30 % от калорийности суточного рациона и расширение физической активности. Далее пациенты обеих групп проходили ежемесячное консультирование с коррекцией рациона питания по результатам индивидуального дневника питания.

Как на фоне мероприятий, направленных на изменение образа жизни, так и на фоне терапии, включающей метформин (Глюкофаж®) и орлистат (Ксеникал®), было достигнуто статистически значимое снижение массы тела, ИМТ, уменьшение окружности талии. Однако, в основной группе снижение массы тела было более выраженным ($10,7\pm 6,9$ кг vs $4,7\pm 7,1$ кг; $p=0,002$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в основной группе отмечалась большая доля пациентов, достигших клинически значимого снижения массы тела: $>5\%$ и $>10\%$ от исходного ($76,7\%$ и 40% vs $36,7\%$ и 20% , соответственно). Среднее снижение массы тела, выраженное в процентах от исходного, в основной группе составило $10,01\pm 6,42\%$, в то

время как в контрольной - $4,57 \pm 6,66\%$, что не является клинически значимым результатом.

Исходно все пациенты в изучаемых группах имели окружность талии, соответствующую абдоминальному ожирению (≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин). Снижение массы тела сопровождалось статистически значимым уменьшением окружности талии, также более выраженным в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,001$) (табл. 26).

Наряду со снижением массы тела, в основной группе отмечалось улучшение показателей углеводного обмена: статистически значимое снижение уровня ИРИ, индекса НОМА ($p < 0,001$ для обоих показателей), уровня гликемии через 2 часа после ОГТТ ($p = 0,033$) и близкое к значимому снижение уровня гликемии натощак ($p = 0,051$). В контрольной группе улучшение показателей углеводного обмена не достигло уровня статистической значимости, а для гликемии через 2 часа после ОГТТ, напротив, отмечалось статистически значимое повышение показателя ($p = 0,04$). Изменения показателей углеводного обмена имеют прямую корреляционную связь со степенью снижения массы тела, эти данные были продемонстрированы в крупных исследованиях, посвященных влиянию снижения веса на профилактику сахарного диабета 2 типа [73; 150; 161].

Характер дислипидемии в изучаемых группах отражал основные тенденции, которые наиболее часто, как свидетельствуют литературные данные [155], наблюдаются у пациентов с ожирением - увеличение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Снижение массы тела сопровождалось улучшением липидного спектра: на фоне обеих видов терапии отмечалось статистически значимое снижение уровней общего холестерина и ЛПНП-ХС (в контрольной группе на $9,2 \pm 20,9\%$ и $5,5 \pm 14,2\%$ соответственно, в основной группе на $17,3 \pm 17,5\%$ и $14,6 \pm 34,6\%$ соответственно).

Полученные результаты сопоставимы с результатами зарубежных исследований по степени снижения ЛПНП на фоне снижения массы тела, для уровней ТГ и ЛПВП изменения менее выражены. Так, по результатам исследования L.F. Van Gaal и коллег, снижение массы тела на 5-10% сопровождается снижением ЛПНП на 15%, ТГ - на 20% и повышением ЛПВП на 8-10% [154]. Более скромный вклад в снижение уровня ТГ и повышение уровня ЛПВП может объясняться меньшим периодом наблюдения. По-видимому, для более выраженной динамики уровней ТГ и ЛПВП необходимо не только снижение массы тела на 5-10% от исходного, но и дальнейшее удержание достигнутых результатов. Данное предположение подтверждается данными отечественного исследования по лечению ожирения орлистатом в течение 24 недель, где наблюдалось значимое снижение ЛПНП и ОХС на фоне снижения массы тела, в то время как снижение уровня ТГ не достигло уровня статистической значимости [43].

Интересно отметить, что в основной группе выраженность гиперхолестеринемии снижалась независимо от степени снижения массы тела, в то время как в контрольной группе значимого снижения уровня холестерина удалось добиться только в группе со снижением массы тела на 20 кг и более (рис.15). Подобный факт можно объяснить дополнительным гиполипидемическим эффектом фармакотерпии МС.

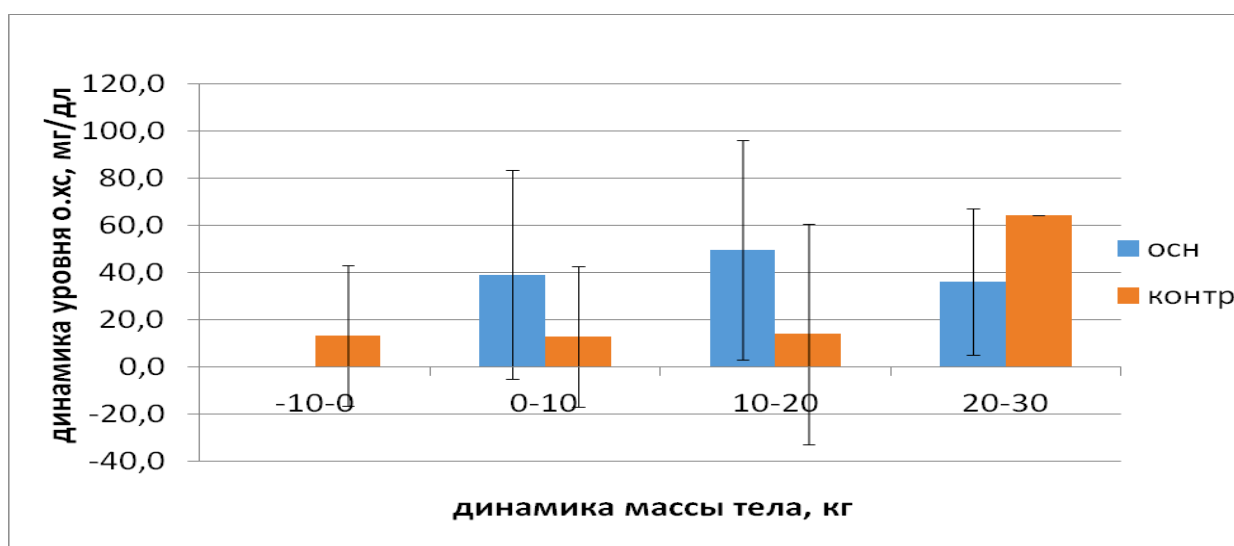


Рисунок 15. Динамика уровня о. холестерина в зависимости от степени снижения массы тела.

По результатам нашего исследования, снижение массы тела положительно коррелировало со снижением уровней систолического и диастолического АД. Снижение АД в основной группе, в отличие от контрольной, было статистически значимым. Кроме того, в основной группе отмечалось статистически значимое снижение ЧСС на $4,3 \pm 8,3$ удара в минуту.

Наши результаты совпадают с данными многочисленных исследований, изучавших влияние снижения массы тела на уровень АД. В частности, как отмечает A.Wirth в своей обзорной статье, снижение массы тела на 10 кг приводит к уменьшению САД в среднем на 12 мм рт ст, а ДАД на 8 мм рт ст [161].

Интересно также отметить, что в основной группе снижение САД было одинаково выражено у всех пациентов, независимо от степени снижения массы тела, в то время как в контрольной группе статистически значимого снижения САД удалось добиться лишь в группе пациентов, похудевших на 20 кг и более (рис.№16). Данный факт можно объяснить дополнительным влиянием на инсулинорезистентность, как один из ключевых звеньев патогенеза артериальной гипертензии, при назначении фармакотерапии.

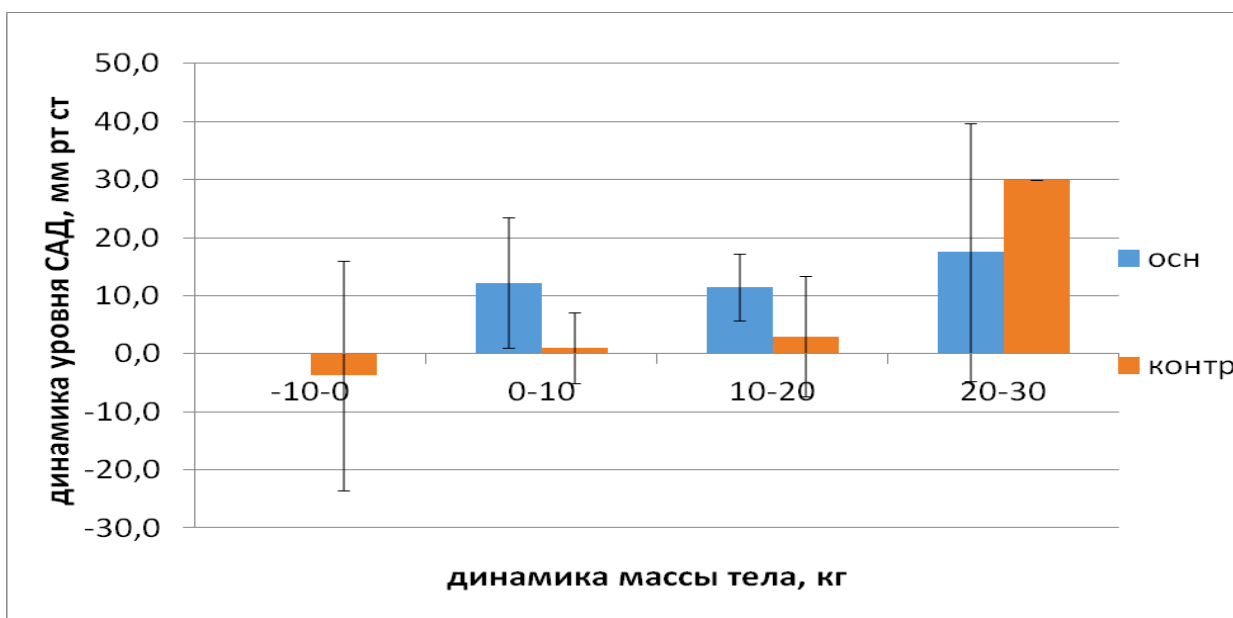


Рисунок 16. Динамика САД в зависимости от степени снижения массы тела.

Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований. Обзор исследований, посвященных эффективности орлистата, проведенный Национальным Институтом здоровья и Клинического Усовершенствования Великобритании, показал, что у большинства больных в группе орлистата по сравнению с плацебо вес снижался и удерживался лучше. В группе орлистата за 6 месяцев масса тела в среднем снижалась на 10,75 кг, в то время как в группе плацебо - на 7,34 кг. Также в группе орлистата продемонстрировано более значительное улучшение показателей липидного спектра – снижение уровней общего холестерина, ЛПНП и соотношения ЛПНП/ЛПВП, уровни ЛПВП повысились на 0,95% в группе орлистата и снизились на 2,5% в группе плацебо, уровень ТГ снизился на 5,32% в группе орлистата и повысился на 7,1% в группе плацебо. Кроме того, в трех РКИ в группе орлистата статистически значимо снижалось АД по сравнению с плацебо [121].

Среди наших пациентов печеночный цитолиз, диагностированный на основании повышенных уровней АСТ и АЛТ, регистрировался исходно у 66,7% пациентов контрольной группы и у 63,33% пациентов основной группы. Степень повышения уровня АСТ колебалась от 32 до 68 Ед/л,

АЛТ - от 31 до 187 Ед/л. В ходе исследования была выявлена положительная корреляционная связь между снижением ИМТ и ОТ и снижением уровня АЛТ ($r=0,282$; $p=0,037$ и $r=0,341$; $p=0,011$, соответственно). На фоне терапии отмечалось статистически значимое снижение уровня АЛТ в основной группе, в то время как в контрольной изменение данного показателя не достигло уровня статистической значимости. Кроме того, в основной группе чаще отмечалась нормализация уровней трансаминаз, в то время как в группе контроля данные показатели чаще оставались без изменения либо ухудшались (рис 17).

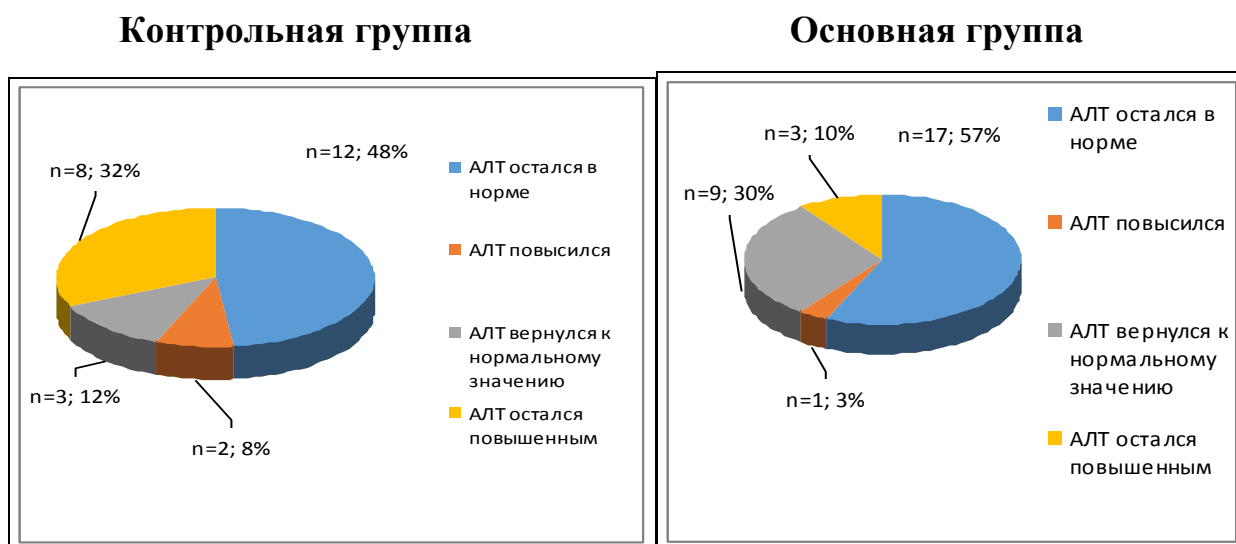


Рисунок 17. Динамика уровня АЛТ на фоне терапии.

С целью оценки динамики показателя качества жизни на фоне терапии, всем пациентам было предложено заполнение опросника SF36 до и после лечения. На фоне снижения массы тела в основной группе отмечалось статистически значимое улучшение практически по всем шкалам опросника, отражающее улучшение как физического, так и психологического компонентов качества жизни. В группе контроля отмечалось статистически значимое улучшение по 4 шкалам опросника, характеризующим физический компонент здоровья. На фоне терапии была достигнута статистически значимая разница в улучшении качества жизни между группами по таким шкалам как Физическое функционирование, Общее здоровье,

Жизнеспособность, Психологическое здоровье и Общее психологическое функционирование (табл.31, рис.5,8).

Таблица 31. Изменение качества жизни на фоне терапии

группа	Основная	Контрольная	Достоверность различий p
	M±σ	M±σ	
Δ ФФ	-14,83±13,86	-6,83±12,76	0,022*
Δ РФФ	-10,83±29,86	2,5±39,03	0,143
Δ Б	-11,83±28,23	-6,33±13,39	0,353
Δ ОЗ	-11,83±11,71	-8,67±10,82	0,067*
Δ Ж	-14,83±17,79	-5,67±14,25	0,032
Δ СФ	-9,58±14,56	-6,67±18,20	0,478*
Δ РЭФ	-14,47±35,75	-5,63±42,08	0,385
Δ ПФ	-10,13±13,93	-2,13±12,85	0,015*
Δ ОФФ	-1,69±4,31	-0,1±5,25	0,207
Δ ОПФ	-4,99±8,23	-1,82±9,58	0,175

ФФ – физическое функционирование

Б – боль

РФФ – ролевое физическое функционирование

Ж – жизнеспособность

ОЗ – общее здоровье

РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование

СФ – социальное функционирование

ОФФ – общее физическое функционирование

ПФ – психическое функционирование

ОПФ – общее психическое функционирование

Исходно группы были сопоставимы по интегральному показателю качества жизни. Статистически значимая положительная динамика отмечалась для показателя, рассчитанного по площади в основной группе ($p < 0,001$).

При корреляционном анализе полученных результатов выявлено, что в начале исследования интегральные показатели качества жизни, полученные разными методами, не коррелируют между собой ($r=0,23$, $p=0,078$), а в конце исследования имеют слабую корреляционную связь ($r=0,404$, $p=0,001$). Полученные данные говорят о несопоставимости результатов исследований, использующих различные методы расчета ИПКЖ.

В ходе исследования выявлено положительное влияние терапии МС на распространенность и выраженность депрессии. Исходно в той или иной степени выраженная коморбидная депрессия регистрировалась у 64,3% пациентов контрольной группы и 62,1% пациентов основной группы. В основной группе на фоне более выраженного снижения массы тела, АД и улучшения метаболических показателей отмечалось более значимое

снижение распространенности и выраженности депрессии. Через 6 месяцев терапии в контрольной группе депрессия регистрировалась у 50%, в том числе легкая у 35,7%, умеренная - у 10,7%, выраженная - у 3,6%. В основной группе к концу периода наблюдения депрессия регистрировалась у 27,6%, в том числе легкая у 20,7%, умеренная у 6,9%, выраженная депрессия не регистрировалась. Разница между группами является статистически значимой ($p=0,019$).

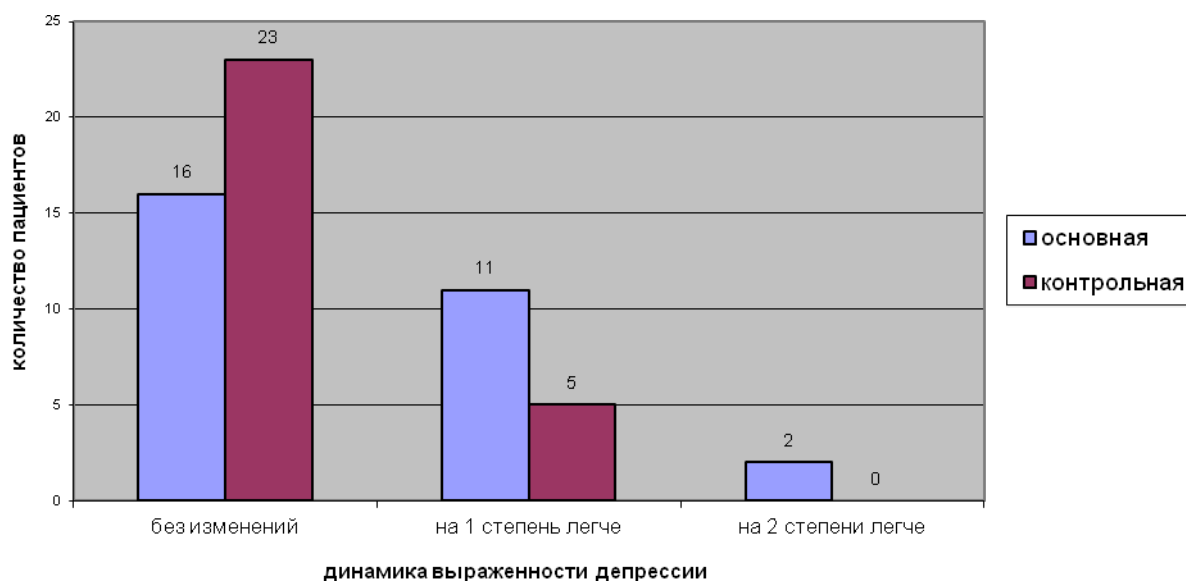


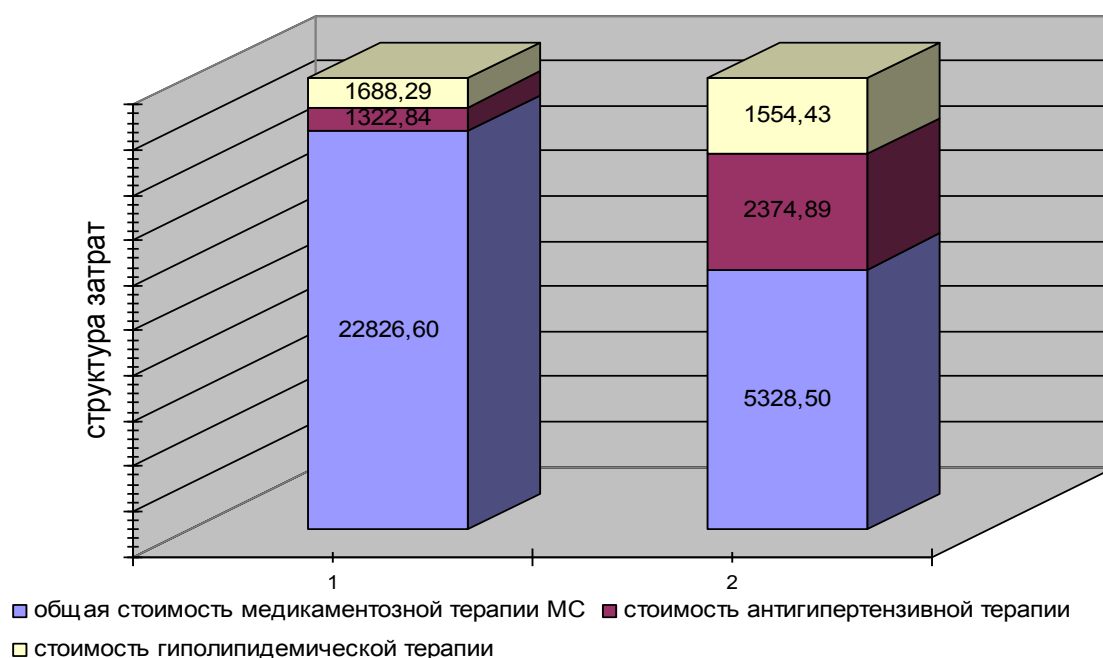
Рисунок 18. Динамика выраженности депрессии в обеих группах на фоне терапии

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. R.I. Kolotkin и соавт. показали, что снижение массы тела на 5-10% от исходного улучшает показатели качества жизни [103]. По данным Е.В. Цаллаговой, изучавшей зависимость изменений КЖ от степени снижения массы тела, достоверного улучшения физического и психологического компонентов качества жизни удалось достичь лишь у пациенток, похудевших более чем на 5% от исходной массы тела [42].

Улучшение всех показателей качества жизни на фоне клинически значимого снижения веса в основной группе согласуется также с данными одного из крупнейших проспективных исследований Nurses Health Study [80].

С целью определения наиболее рациональной тактики лечения пациентов с МС нами проведен комплексный клинико - экономический анализ. Отмечено, что схема лечения пациентов с МС, включающая фармакотерапию инсулинорезистентности (метформин) и ожирения (орлистат) по сравнению с мероприятиями, направленными на изменение образа жизни, обладала большей клинической эффективностью, исходя из динамики массы тела на фоне терапии (10,7 кг vs 4,7 кг), доли пациентов, достигших клинически значимого снижения массы тела, а также динамики большинства определяемых лабораторных показателей.

При сравнительной оценке общих прямых медицинских затрат очевидно, что стандартная терапия МС является менее дорогостоящей. Однако, при анализе затрат выявлено, что в группе стандартной терапии доля расходов на антигипертензивную терапию выше, чем в группе терапии, включающей метформин и орлистат (рис.19).



1 – основная группа

2 – контрольная группа

Рисунок 19. Распределение прямых затрат по группам

В таблице 32 представлено изменение стоимости антигипертензивной терапии за период наблюдения в основной и контрольной группах.

Таблица 32. Изменение стоимости антигипертензивной терапии по группам за период наблюдения

Стоимость антигипертензивной терапии, руб./сутки	Основная группа, М±σ	Контрольная группа, М±σ	Достоверность различий, р*
Исходно	10,6±12,7	8,6±14,2	0,279
Через 6 месяцев	6,6±10,7	12,3±18,1	0,174
Изменение стоимости за период наблюдения	4,0±5,6	-3,6±9,0	<0,001

*р-критерий Манна-Уитни

Снижение средней стоимости антигипертензивной терапии в ходе исследования в основной группе было связано с более выраженным снижением АД, и, соответственно, постепенным уменьшением дозировки либо отменой антигипертензивной терапии у отдельных пациентов.

Анализ «затраты-эффективность» показал, что в основной группе, несмотря на большую затратность, коэффициент соотношения «затраты-эффективность» был ниже, чем в группе контроля (табл. 29). Полученные коэффициенты соотношения «затраты-эффективность» указывают, что схема, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности, по сравнению с консультированием и обучением пациентов по изменению образа жизни более эффективна как с клинической, так и с экономической точек зрения.

Поскольку более эффективная схема терапии оказалась в то же время более затратной, был рассчитан показатель «приращения затрат». В случае, если за показатель эффективности мы принимали снижение массы тела в кг, то показатель «приращения затрат» равнялся 2 430,9 руб., что существенно ниже минимального размера оплаты труда (МРОТ) (по данным Федерального закона от 03.12.12 № 232-ФЗ МРОТ составляет 5205 рублей в месяц). Рассчитанный показатель демонстрирует, каких вложений требует дополнительное снижение массы тела на 1 кг при использовании схемы лечения, включающей метформин и орлистат.

По данным многочисленных РКИ [9; 73; 159; 161] снижение массы тела на 10 кг и более или более 5-10% от исходной существенно снижает риск возникновения СД 2 типа и ССЗ. Среднее снижение массы тела у пациентов, принимающих метформин и орлистат, составило $10,7 \pm 6,9$ кг ($10,0 \pm 6,4\%$), в то время как у пациентов, получающих стандартную терапию, снижение массы тела составило $4,7 \pm 7,1$ кг ($4,6 \pm 6,7\%$). Очевидно, что пациенты основной группы достигли необходимого для профилактики осложнений МС снижения веса, в то время как профилактический эффект от снижения массы тела в контрольной группе сомнителен. Кроме того, по результатам мета-анализа, проведенного Национальным институтом здоровья и клинического усовершенствования (NICE), поддержание достигнутого снижения массы тела отмечалось достоверно чаще среди пациентов, принимающих орлистат по сравнению с плацебо (у 34% больных vs 18% удалось сохранить снижение массы тела $\geq 5\%$ в течение 2 лет ($p=0,02$), у 28% vs 19% удалось сохранить снижение массы тела $\geq 10\%$ в течение 2 лет ($p<0,05$) [121]. В исследовании M. Davidson и соавт. в течение второго года лечения увеличение массы тела на фоне приема орлистата наблюдалось у 35,2% пациентов и составило в среднем 3,2 кг, тогда как в группе плацебо – у 63,4% больных и в среднем составило 5,6 кг [70].

Если для дополнительного снижения массы тела на 1 кг в основной группе необходимо 2 430,9 руб., то для дополнительного снижения массы тела на 10 кг потребуется $2\,430,9 \text{ руб.} \times 10 = 24\,309 \text{ руб.}$ Полученную стоимость можно рассматривать как стоимость профилактики осложнений МС.

Для наглядности, приведем примеры стоимости лечения сопутствующих метаболическому синдрому заболеваний.

В результате анализа данных Государственного регистра больных сахарным диабетом было получено, что средние прямые расходы на одного больного СД 2 составили 853 \$ (25 590 руб.) в год, с появлением осложнений

– 1 786 \$ (53 580 руб.) в год, а при наличии у больных таких тяжелых осложнений, как ХПН, отслойка сетчатки, слепота, ИМ и ОНМК прямые расходы возрастают до 8 630 \$ (258 900 руб.) в год [34].

По результатам обобщенных данных по затратам на лечение ССЗ, стоимость терапии пациента с ОИМ в первый год равна 223 803 руб, в последующий год – 9 424 руб [6].

По результатам обобщенных данных стоимость терапии ОНМК в первый год составляет 300 802 руб., в последующий год – 7 658 руб [6].

Если к самым распространенным осложнениям МС – СД 2 типа и ССЗ, – добавить другие осложнения, такие как неалкогольный стеатогепатит, синдром поликистозных яичников, депрессию и некоторые виды рака, то стоимость профилактики, равная 24 309 руб., будет несопоставимо меньше затрат на лечение данных заболеваний.

По результатам Марковского моделирования лечение, включающее фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности, увеличивает ожидаемую продолжительность жизни пациентов с МС на 2,2 года, в то время как обучение пациентов по изменению образа жизни - на 0,3 года. При этом средняя продолжительность жизни больных с МС без осложнений увеличивается при использовании фармакотерапии даже в большей мере, чем общая продолжительность жизни.

Полученные нами результаты сопоставимы с результатами международных эпидемиологических исследований. По данным Peeters A. и соавт., продолжительность жизни пациентов с ожирением меньше в среднем на 6-7 лет [125]. В то же время, ожидаемая продолжительность жизни для городского населения РФ по данным госкомстата от 17.01.2013 г. для мужчин и женщин составила 70,5 г. С учетом присутствующего у пациентов ожирения, их ожидаемая продолжительность жизни будет меньше среднестатистической на 6,5 лет и составит $70,5 - 6,5 = 64,0$ г. Средний возраст пациентов, включенных в исследование составил $42,2 \pm 10,3$ года, т.е. предполагаемые годы дожития будут равны $64,0 - 42,2 = 21,8$ лет.

Поскольку в Марковском моделировании для расчетов использовались не только собственные результаты, но и данные, полученные в отечественных и зарубежных РКИ, полученные значения ОПЖ и распределения по состояниям могут несколько отличаться от истинных значений. Для того, чтобы снизить вероятность ошибки, при отборе РКИ мы старались, чтобы выборки были максимально приближены по возрастному и расовому составу к нашей. Соответственно, полученные результаты ОПЖ относятся к возрастной категории пациентов, участвующих в исследовании, т.е. 44 [34;50] года.

Неоднородность исходных данных для моделирования является слабым местом нашей работы. Тем не менее, в связи с невозможностью получения всей необходимой информации в рамках одного исследования, это был единственно возможный вариант. Мы допускаем связанные с неоднородностью данных погрешности расчетов, которые не будут существенны для общей тенденции, выявленной в исследовании.

Полученные нами результаты моделирования совпадают с результатами аналогичного зарубежного исследования, где показано, что пациенты в возрасте 51-52 лет, проходящие успешное лечение ожирения проживают 0,85 дополнительных лет; для артериальной гипертензии – 2,05 лет; для СД 2 – 3,17 лет. Несмотря на большую продолжительность жизни, те, кто получает адекватное лечение, будут требовать меньших затрат со стороны системы здравоохранения в течение жизни. Экономия для пациентов с ожирением составит до 7168\$, с артериальной гипертензией до 13702\$, с СД 2 до 34483\$ [86].

Из результатов моделирования следует, что активная тактика ведения позволит предотвратить 6 летальных исходов, 3 новых случая ИМ, 1 случай ОНМК и 8 случаев СД 2, т.е. суммарно 16 нежелательных последствий МС через 20 лет. Показатель NNT (number needed to treat, количество пролеченных больных на одного излеченного) равен 6,25, что характеризует предлагаемую терапию как эффективную. Для стандартной терапии NNT

составляет 16,67, что указывает на ее меньшую эффективность по сравнению с предлагаемой.

Средневзвешенный показатель QALY для контрольной группы составил 8,63, для основной – 9,45. Рассчитанные показатели указывают, что схема, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности, сохраняет пациентам больше лет качественной жизни по сравнению со стандартной терапией.

На основании полученных при моделировании вероятностей развития осложнений МС, рассчитаны средневзвешенные затраты при альтернативных сценариях. Для расчета использовались собственные данные о прямых затратах, полученные в нашем исследовании, а также результаты отечественных фармакоэкономических исследований. Применение подобного подхода в оценке затрат не является оптимальным из-за неоднородности используемых данных. Однако в силу невозможности получения всей необходимой информации в рамках одного исследования, этот вариант расчета является единственно возможным. Абсолютные значения средневзвешенных затрат могут отличаться от реальных, но поскольку в обеих группах расчеты проводились одинаково, на выявленные тенденции это не повлияет. Кроме того, для уменьшения зависимости результатов от входных параметров, проведен анализ чувствительности.

Суммарные средневзвешенные затраты за 22,5 года при стандартной терапии составили 498 745 руб. без дисконтирования и 473 808 руб. с дисконтированием. Для терапии, включающей метформин и орлистат, суммарные средневзвешенные затраты за 24,1 года составили 457 866 руб. без дисконтирования и 434 973 руб. с дисконтированием. Из рассчитанных показателей следует, что, несмотря на исходно большую стоимость терапии, схема лечения, включающая фармакотерапию инсулинорезистентности и ожирения, является в целом менее затратной по сравнению со стандартной терапией. Если, помимо этого факта, учесть большую клиническую эффективность и более выраженное положительное влияние на

продолжительность жизни пациентов с МС на фоне медикаментозной терапии, то становится очевидно, что данная терапия будет являться приоритетной по сравнению с немедикаментозной.

Полученные показатели соотношения «затраты-полезность» характеризуют терапию, включающую метформин и орлистат, как экономически более оправданную по сравнению со стандартной терапией и при этом рентабельную, поскольку стоимость 1 QALY размером в 48 451 рублей существенно ниже значения порога готовности платить для РФ.

Исходя из результатов полезности двух методов терапии и порога готовности платить рассчитаны показатели NMB (net monetary benefit). Рассчитанные показатели свидетельствуют об экономической целесообразности обоих видов лечения с приоритетом у терапии, включающей метформин и орлистат.

Для оценки зависимости результатов клинико-экономического анализа от изменения входных параметров, проведен анализ чувствительности. Получено, что вне зависимости от колебаний цен на препараты, затрат на лечение осложнений и изменения качества жизни пациентов при МС и его осложнениях, схема лечения МС, включающая фармакотерапию инсулинорезистентности и ожирения, будет являться приоритетной по сравнению со стандартной схемой лечения

Результаты проведенного комплексного клинико-экономического исследования показали, что активная профилактика осложнений МС, включающая фармакотерапию ожирения (орлистат) и инсулинорезистентности (метформин) является одновременно клинически эффективной и экономически целесообразной.

Лечение больных с МС является серьезной медико-социальной проблемой. Число пациентов с МС неуклонно растет, увеличивается его распространенность среди молодежи. Наиболее частыми осложнениями МС являются ССЗ и СД 2 – самые распространенные причины смертности населения. Успешное лечение МС решит вопрос профилактики данных

заболеваний. Оптимизировать и уменьшить расходы на медицинскую помощь при МС и сопутствующих ему заболеваниях, по нашему мнению, возможно только применяя эффективные тактики лечения, как с клинической, так и с экономической точек зрения.

ВЫВОДЫ:

1. Активная тактика ведения пациентов с МС, включающая фармакотерапию инсулинорезистентности (метформин) и ожирения (орлистат) характеризуется более выраженным влиянием на массу тела, улучшением метаболических показателей (углеводного обмена, липидного спектра) и уровня АД по сравнению с консультированием и обучением пациентов
2. У пациентов с МС отмечается снижение качества жизни и высокая распространенность коморбидной депрессии (63%). Активная тактика лечения МС, включающая фармакотерапию инсулинорезистентности (метформин) и ожирения (орлистат) характеризуется более выраженным улучшением показателей качества жизни и снижением распространенности и выраженности депрессии по сравнению с консультированием и обучением пациентов
3. По результатам моделирования, активная тактика ведения пациентов с МС позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов на 2,3 года, не ухудшая при этом ее качества, и за 20 лет предотвратить 3 новых случая инфаркта миокарда, 1 инсульт, 8 случаев СД 2 и 4 летальных исхода в группе из 100 пациентов. Необходимо пролечить 6 пациентов с использованием фармакотерапии ожирения и инсулинорезистентности, чтобы избежать одно нежелательное последствие МС (NNT=6), что характеризует данную схему лечения как эффективную
4. Несмотря на исходно большие прямые затраты на фоне активной тактики ведения пациентов с МС, она характеризуется меньшими суммарными средневзвешенными затратами и лучшими показателями «затраты-эффективность», «затраты-полезность», «добавленные годы жизни» (LYG), «годы жизни с поправкой на качество» (QALY) и «чистая денежная выгода» по сравнению с обучением и консультированием пациентов по изменению образа жизни
5. Активная тактика лечения МС, включающая фармакотерапию ожирения и инсулинорезистентности, является рентабельной, исходя из величин стоимости 1 QALY и показателя «чистой денежной выгоды»

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Разработанная модель последствий МС может быть использована для проведения клинико-экономического анализа новых методов лечения данной категории пациентов
2. В связи с высокой распространенностью депрессии среди пациентов с МС, в комплексное обследование пациентов необходимо включать оценку психо-эмоционального статуса, а также динамическое исследование качества жизни, как важного показателя эффективности лечения
3. В связи с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 и других ассоциированных с МС заболеваний, а также доказанной клинической и экономической эффективностью лечебных мероприятий по профилактике осложнений, рекомендуется активная тактика ведения пациентов с метаболическим синдромом, включающая применение орлистата и метформина
4. В формулярные списки лечебно-профилактических учреждений рекомендовано включение орлистата, как препарата, подтвердившего свою экономическую целесообразность в лечении МС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АИР – агонисты имидазолиновых рецепторов
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АРА – антагонисты рецептора ангиотензина
АСТ - аспаргатаминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ГПН – глюкоза плазмы натощак
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа
иАПФ – ингибиторы ангиотезинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИПКЖ – интегральный показатель качества жизни
ИРИ – иммунореактивный инсулин
КЖ – качество жизни
КЭА – клинико-экономический анализ
КЭИ – клинико-экономическое исследование
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МС – метаболический синдром
НГН – нарушение гликемии натощак
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба
ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни
ОТ – окружность талии
ОХС – общий холестерин
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
САД – систолическое артериальное давление

СД2 – сахарный диабет 2 типа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ТЗД – тиазолидиндионы
ТТГ – тиреотропный гормон
ЦВБ – церебро-васкулярная болезнь
ААСЕ - American Academy of Clinical Endocrinologists (Американская академия Клинических эндокринологов)
АНА - American Heart Association (Американская ассоциация сердца)
АДА - American Diabetes Association (Американская диабетическая ассоциация)
СВА - cost-benefit analysis (анализ «затраты-выгода»)
СЕА - cost-effectiveness analysis (анализ «затраты-эффективность»)
СМА - cost-minimization analysis (анализ минимализации затрат)
СОI - cost of illness (стоимость болезни)
СUA - cost-utility analysis (анализ «затраты-полезность»)
DALY - Disability Adjusted Life Years (годы жизни с поправкой на нетрудоспособность)
EGIR - European Group for Study of Insulin Resistance (Европейская группа по изучению инсулинорезистентности)
ЕМА - European Medicines Agency (Европейское Агентство по Лекарственным средствам)
EQ-5D - EuroQol Index (европейский индекс качества жизни)
FDA - Food and Drug Administration (агентство по применению пищевых продуктов и медикаментов)
HbA1c - гликированный гемоглобин
НОМА - Homeostatic Model Assessment (модель оценки гомеостаза)
IAS - International Atherosclerosis Society (Международное общество Атеросклероза)

IASO - International Association for the Study of Obesity (Международная Ассоциация по изучению Ожирения)

IDF - International Diabetes Federation (Международная Федерация Диабета)

LYG - Life years gained (добавленные годы жизни)

NCEP-ATP III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (III клинические рекомендации по лечению взрослых Национальной Образовательной Программы по холестерину)

NHLBI - National Heart, Lung and Blood Institute (Национальный институт Сердца, Легких и Крови)

NHP - Nottingham Health Profile (профиль здоровья Ноттингема)

NMB - Net monetary benefit (чистая денежная выгода)

SF-36 - 36-item Short Form Health Survey (короткая форма опросника здоровья)

SIP - Sickness Impact Profile (профиль влияния заболеваний)

QALY - Quality Adjusted Life Years (годы жизни с поправкой на качество)

WHF - World Health Organization (Всемирная Организация Здравоохранения)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения / А. С. Аметов. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 704 с.
2. Андрющенко А. В., Бескова Д. А., Смулевич А. Б. Психические расстройства в общемедицинской практике/А. В. Андрющенко, Д. А.

- Бескова, А. Б. Смулевич//Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, СПбГМУ. – 2009. – т. XVI, №4. - С. 29-31.
3. Аннеманс, Л. Экономика здравоохранения для неэкономистов. Введение в концепции, методы и трудности экономической оценки в здравоохранении. Перевод с англ./ Л. Аннеманс. - Москва: Ньюдиамед, 2010. – 120 с.
 4. Анцифиров, М. Б., Мельникова, О. Г., Дробижев, М. Ю., Захарчук, Т. А. Сахарный диабет и депрессивные расстройства/ М. Б. Анцифиров, О.Г. Мельникова, М. Ю. Дробижев, Т. А. Захарчук//РМЖ.- 2003. - т. 11, № 27. - С. 1480-1483.
 5. Астахова, А. В., Лепяхин, В. К., Переверзев, А. П. Сибутрамин: возможные побочные эффекты и рекомендации по их профилактике/ А.В. Астахова, В. К. Лепяхин, А. П. Переверзев//Безопасность лекарственных средств и фармаконадзор. 2011 - №1. - С. 4-12.
 6. Белоусов, Д. Ю., Афанасьева, Е. В., Бекетов, А. С., Белоусов Ю. Б. Прогнозирование влияния статинов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний/ Д. Ю. Белоусов, Е. В. Афанасьева, А. С. Бекетов, Ю. Б. Белоусов//Качественная клиническая практика. – 2011. - № 1. - С 97-115.
 7. Бенсон, С. Лечение артериальной гипертензии и метаболических нарушений: новые данные/С. Бенсон - Москва: Практика, 2005.
 8. Бессенсен, Д. Г., Кушнер, Р. Избыточный вес и ожирение/ Д. Г. Бессенсен, Р. Кушнер - Москва: Бином, 2004.
 9. Бутрова, С. А. Сибутрамин (Меридиа) в лечении ожирения: опыт применения в России/ С.А. Бутрова//Клиническая фармакология и терапия. – 2001. - т. 10, № 2. – С. 55-58.
 10. Бутрова, С. А., Берковская М. А. Современные аспекты терапии ожирения/ С. А. Бутрова, М. А. Берковская// Поликлиника, 2012.- N 5.- С.24-26.
 11. Бутрова, С. А. Эффективность глюкофажа в профилактике сахарного диабета типа 2 (по результатам исследования DPP)/ Пробл. эндокринолог. – 2004. - № 4. - С. 51–56.
 12. Вентцель, Е. С., Овчаров, Л. А. Теория случайных процессов и ее инженерные приложения/ Е. С. Вентцель, Л. А. Овчаров - Москва: Высшая школа, 2000.
 13. Воробьев, П. А., Авксентьева, М. В., Борисенко, О. В., Воробьев, А. И., Вялков, А. И., Лукьянцева, Д. В., Сура, М. В., Юрьев, А. С. Клинико-экономический анализ: издание 3-е, дополненное, с приложениями/ П. А. Воробьев, М. В. Авксентьева, О. В. Борисенко, А. И. Воробьев, Д. В. Лукьянцева, М. В. Сура, А. С. Юрьев - Москва: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

14. Герасимов, А. Н. Математическое моделирование в биологии и медицине: методические указания/А. Н. Герасимов - Москва: МИФИ, 1998.
15. Григорян, О. Р, Андреева Е. Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климактерии (обзор литературы) /О. Р. Григорян, Е. Н. Андреева// Гинекология, 2011.- N 3.- С.4-7.
16. Гусев, Е. И., Скворцова, В. И., Стаховская, Л. В. Эпидемиология инсульта в России/ Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская// Consilium medicum. Неврология - 2003. - т. 7, № 1. - С. 5-7.
17. Гусев, Е. И., Чуканова, Е. И. Клиническая эффективность и фармакоэкономика лечения пациентов с острым ишемическим инсультом препаратом Церебролизин/ Е. И. Гусев, Е. И. Чуканова// Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М Бехтерева. – 2011. - № 2. - С. 34-41.
18. Дедов, И. И., Шестакова, М. В., Аметов, А. С., Анциферов, М. Б., Галстян, Г. Р., Майоров, А. Ю., Мкртумян, А. М., Петунина, Н. А., Сухарева, О. Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РЭА) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа/И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. С. Аметов, М. Б. Анциферов, Г. Р. Галстян, А. Ю. Майоров, А. М. Мкртумян, Н. А. Петунина, О. Ю. Сухарева//Сахарный диабет. – 2011. - № 1. - С. 95-105.
19. Дедов, И. И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию/И. И. Дедов// Ожирение и метаболизм. – 2006. - т. 1, № 6. - С. 2–4.
20. Дедов, И. И., Шестакова, М. В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа: практическое руководство для врачей/ И.И. Дедов, М. В. Шестакова - Москва: Дипак, 2010. - С. 19-20.
21. Жилина, А. Н. Клинико-экономическое исследование фармакотерапии метаболического синдрома: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.00.25/Жилина Анна Николаевна. – Ярославль: 2009. - 190 с.
22. Ионова, Т. И. Концептуальные и методологические аспекты исследования качества жизни в онкогематологии: автореф. дис. на соискание ученой степени докт. мед. наук: 14.00.29/Ионова Татьяна Ивановна. М: 2009. – 48 с.
23. Куликов, А. Ю., Ягудина, Р. И., Литвиненко, М. М. QALY: история, методология и будущее метода/А. Ю. Куликов, Р. И. Ягудина, М. М. Литвиненко//Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2010. - №1. - С.7-11
24. Леонова, М. В. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертонии: данные доказательной медицины и реальная практика/М. В. Леонова// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, №1. - С. 75-80.

25. Люсов, В. А., Волов, Н. А., Гордеев, И. Г. Инфаркт миокарда/В. А. Люсов, Н. А. Волов, И. Г. Гордеев - Москва: Литтера, 2010.
26. Мамедов, М. Н. По материалам I Международного конгресса по предиабету и метаболическому синдрому: акарбоза признана препаратом выбора для профилактики сахарного диабета и инфаркта миокарда/М. Н. Мамедов//Артериальная гипертензия. – 2005. - т. 14, № 3. – С. 173-177
27. Матвеев, А. В. Психопатологический анализ аффективных расстройств при гипертонической болезни / А. В. Матвеев // Депрессии в амбулаторной и общесоматической практике. — М., 1984.—С. 61—66.
28. Митьковская, Н. П., Скугаревский, О. А., Статкевич, Т. В. и соавт. Психоэмоциональный статус и клинико-лабораторная характеристика больных инфарктом миокарда при наличии неблагоприятной кластеризации кардиоваскулярных факторов риска/Н. П. Митьковская, Скугаревский О. А., Т. В. Статкевич//. – 2010. - № 1. - С. 58-62.
29. Никитин, Ю. П., Воевода, М. И., Симонова, Г. И. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке/Ю. П. Никитин, М. И. Воевода, Г. И. Симонова//Вестник РАМН. – 2012. - № 1. - С. 66-74.
30. Оганов, Р. Г., Концевая, А. В., Калинина, А. М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации/Р. Г. Оганов, А. В. Концевая, А. М. Калинина//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - т. 10, № 4. - С. 4-9.
31. Оюунчимэг, Я., Самойлова, Ю. Г., Кошевец, Т. Ю. Клинический подход к оценке качества жизни у больных сахарным диабетом типа 2/Я. Оюунчимэг, Ю. Г. Самойлова, Т. Ю. Кошевец//Бюллетень сибирской медицины. – 2009. - № 2. - С. 72-76.
32. Пушкарев, А. Л., Аринчина, Н. Г. Методика оценки качества жизни больных и инвалидов: методические рекомендации/А. Л. Пушкарев, Н. Г. Аринчина - Минск: МЗ Республики Беларусь, 2000.
33. Соколов, Е. И., Симоненко, В. Б., Средняков, А. В., Зыкова, А. А. Патогенез гипоксии миокарда у больных с метаболическим синдромом /Е. И. Соколов, В. Б. Симоненко, А. В. Средняков, А. А. Зыкова// Кардиология. – 2009. - № 10. - С. 35-40.
34. Сунцов, Ю. И., Дедов, И. И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование/Ю. И. Сунцов, И. И. Дедов//Сахарный диабет. – 2005. - № 2. - С. 2-5.
35. Суринов, А. Е., Збарская, И. А. Демографический ежегодник России: Статистический сборник/А. Е. Суринов, И. А. Збарская - Москва: Росстат, 2010.
36. Сусеков, А. В., Хохлова Н. В. Доказательная база аторвастатина — пятнадцать лет спустя/А. В. Сусеков, Н. В.

- Хохлова//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - № 3. - С. 103-112.
37. Титов, В. Н., Подзолков, В. И., Дедов, И. И., Кухарчук, В. В., Мкртумян, А. М., Шестакова, М. В., Сметник, В. П., Чукаева, И. И., Кузнецова, И. В., Сусеков, А. В., Бутрова, С. А., Кисляк, О. А., Звенигородская, Л. А., Ахмеджанов, Н. М., Перепеч, Н. Б., Чазова, И. Е., Фурсов, А. Н., Медведева, И. В., Хирманов, В. Н., Недогада, С. В., Тюрина, Т. В., Мычка, В. Б., Небиеридзе, Д. В., Шубина, А. Т., Огарков, М. Ю., Литвин, А. Ю., Оганов, В. Г. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение/В. Н. Титов, В. И. Подзолков, И. И. Дедов, и соавт.//Гинекология. – 2010. - № 3. - С. 25-30.
38. Томпсон, Г. Р. Руководство по гиперлипидемии: пер. с англ./Г. Р. Томпсон - Москва: Merck & Co, 1991.
39. Учамприна, В. А., Романцова, Т. И., Калашникова, М. Ф. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против»/В. А. Учамприна, Т. И. Романцова, М. Ф. Калашникова//Ожирение и метаболизм. – 2012. - № 2. - С. 17-27.
40. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: www.gks.ru.
41. Хохлов, А. Л., Жилина, А. Н., Буйдина, Т. А. Анализ эффективности применения аторвастатина в терапии пациентов с метаболическим синдромом/А. Л. Хохлов, А. Н. Жилина, Т. А. Буйдина//РМЖ. – 2006. - № 13. - С. 962-967.
42. Цаллагова, Е. В. Зависимость качества жизни женщины от массы тела: миф или реальность?/Е. В. Цаллагова//Consilium Medicum. Гинекология. – 2008. - т. 10, № 2. - С. 47-49.
43. Чазова, И. Е., Мычка, В. Б. Метаболический синдром/И. Е. Чазова, В. Б. Мычка - Москва: Медиа Медика, 2008. – 324 с.
44. Шестакова, М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: каковы препараты первого ряда выбора/М. В. Шестакова//Consilium medicum. – 2005. - т. 6, № 9. - С. 631-636.
45. Шилов, А. М., Авшалумов, А. Ш., Марковский, В. Б., Сеницина, Е. Н., Танаева, Е. Г., Балтаева, Р. У. Тактика лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты?/А. М. Шилов, А. Ш. Авшалумов, В. Б. Марковский, Е. Н. Сеницина, Е. Г. Танаева, Р. У. Балтаева//Фарматека. – 2009. - № 6. - С. 2-7.
46. Ягудина, Р. И., Куликов, А. Ю., Аринина, Е. Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа/Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Е. Е. Аринина - Москва: Медицинское информационное агенство, 2011.
47. Ягудина, Р. И., Куликов, А. Ю., Нгуен, Т. Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ/Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Т. Нгуен//Фармакоэкономика. -2011. - т. 4, № 1. - С. 7-12.

48. Яхно, Н. Н., Штульман, Д. Р. Болезни нервной системы: руководство для врачей/ Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман - Москва: Медицина, 2004.
49. Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF Task Force on Epidemiology and Prevention; NHLBI; AHA; WHF; IAS; and IASO/ K. G. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy//Circulation. – 2009. - № 120. - С. 1640-1645.
50. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients/ Antithrombotic Trialists' Collaboration//BMJ. – 2002. - т. 324, № 7329. - С. 71-86.
51. Ara, R., Blake, L., Gray, L., Hernandez, M. et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness drugs in treating obese patients in primary care?/ R. Ara, L. Blake, L. Gray, M. Hernandez//Health Technology Assessment. – 2012. - т. 16, № 5. - С. 1366-5278.
52. Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials/ C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson//Lancet. – 2010. - № 376. - С. 1670–81.
53. Binggeli, C., Corti, R., Sudano, I. et al. Effects of chronic calcium channel blockade on sympathetic nerve activity in hypertension/ C. Binggeli, R. Corti, I. Sudano//Hypertension. - 2002 - т. 39, № 4. - С. 892-896.
54. Bloomgarden, Z. T. The American Diabetes Association's 57th annual advanced postgraduate course: diabetes risk, vitamin D, polycystic ovary syndrome, and obstructive sleep apnea/Z. T. Bloomgarden//Diabetes Care. - 2011. – Т. 34, № 1. – С. 1- 6.
55. Bloomgarden, Z. T. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions at the: American Diabetes Association 66th Scientific Sessions/Z. T. Bloomgarden - Debating the Metabolic Syndrome. – 2006, June 9-13.
56. Bonow, R. O. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final Report/Bonow R. O.//Circulation. – 2002. - № 106. - С. 3140-3141.
57. Brandle, M., Davidson, M. B., Schriger, D. L. et al. Cost effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individuals with type 2 diabetes/M. Brandle, M. B. Davidson, D. L. Schriger//Diabetes Care. – 2003. - т. 26, № 6. - С. 1796—801.
58. Brazier, J. E., Roberts, J. R. The estimation of a preference-based index from the SF-12/J. E. Brazier, J. R. Roberts//Medical Care. – 2004. - № 42. - С. 851-859.
59. Brennan, A., Ara, R., Sterz, R., Matiba, B., Bergemann, R. Assessment of clinical and economic benefits of weight management with sibutramine in general practice in Germany/A. Brennan, R. Ara, R. Sterz, B. Matiba, R. Bergemann//Eur J Health Econ. – 2006. - т. 7, № 4. - С. 276-284.
60. Brown, M. J., Palmer, C. R., Costaigne, A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-

- channel blocker or diuretic in Hypertension Treatment (INSIGHT)/ M. J. Brown, C. R. Palmer, A. Costaigne//Lancet. – 2000. - т. 356, № 29, С. 366-372.
61. Brown, N., Melville, M., Gray, D., Young, T., Munro, J., Skene, A. M., Hampton, J. R. Quality of life four years after acute myocardial infarction: short form 36 scores compared with a normal population/N. Brown, M. Melville, D. Gray, T. Young, J. Munro, A. M. Skene, J. R. Hampton//Heart. – 1999. - № 81. - С. 352–358.
 62. Buchanan, T. A., Xiang, A. H. Diabetes: Preventing type 2 diabetes mellitus: is metformin the answer?/ T. A. Buchanan, A. H. Xiang//Nature Reviews Endocrinology. – 2010. - № 6. - С. 253-254.
 63. Case, C. C., Jones, P. H., Nelson, K., Brian Smith, E. O., Ballantyne, C. M. Impact of weight loss on the metabolic syndrome/C. C. Case, P. H. Jones, K. Nelson, E. O. Brian Smith, C. M. Ballantyne//Diabetes, obesity and metabolism. – 2002. - № 4. - С. 407-414.
 64. Chan, N. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus/N. Chan//JAM Coll Cardiol. – 2001. - № 38. - С. 2131–2132.
 65. Chang, S-H., Pollak, L. M., Colditz, G. A. Life years lost Associated with obesity-related diseases for U.S. non-smoking adults/ S-H. Chang, L. M. Pollak, G. A. Colditz//PloS ONE. – 2013. - т. 8, № 6, С. e66550
 66. Chiasson, J-L, Hanefeld, M., Karasik, A., Koehler, C., Westermeier, T. Metabolic syndrome and its single traits as risk factors for diabetes in people with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial/J-L. Chiasson, M. Hanefeld, A. Karasik, C. Koehler, T. Westermeier//Diab Vasc Dis Res. – 2009. – Т. 6, №1. – С. 32-37.
 67. Chobanian, A. V. Improved hypertension control: cause for some celebration/A. V. Chobanian// JAMA. – 2010. – Т. 303, №20. – С. 2082-2083
 68. Collins, R., MacMahon, S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risk of stroke and coronary heart disease/R. Collins, S. MacMahon//Br. Med. Bull. – 1994. - № 50. - С. 272-298.
 69. Coodnick, P. J., Henry, H. J., Buki, V. M. Treatment of depression in patient with diabetes mellitus/ P. J. Coodnick, H. J. Henry, V. M. Buki//J. Clin. Psychiatry. – 1995. - т. 56, № 4. - С. 128–136.
 70. Davidson, M. H., Hauptman, J., DiGirolamo, M. et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial/M. H. Davidson, J. Hauptman, M. DiGirolamo//JAMA. – 1999. - т. 281, № 3. - С. 235-242.
 71. Davis, B. R., Oberman, A., Blaufox, M. D. et al. Lack of effectiveness of a low-sodium/high-potassium diet in reducing antihypertensive medication requirements in overweight persons with mild hypertension. TAIM Research Group. Trial of Antihypertensive Interventions and Management/ B. R. Davis, A. Oberman, M. D. Blaufox//Am J Hypertens. – 1994. - № 7. - С. 926-932.

72. Despres, J.-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update/J.-P. Despres//Circulation. – 2012. – Т.126, №10. – С.1301-1313.
73. Diabetes Prevention Program research group. Reduction on the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin/DPP research group //N Engl J Med. – 2002. - № 346. - С. 393-403.
74. Dominguez, L. J., Barbagallo, M., Jacober, S. J. et al. Bisoprolol and captopril effects on insulin receptor tyrosine kinase activity in essential hypertension/L. J. Dominguez, M. Barbagallo, S. J. Jacober//Am J Hypertens. – 1997. - № 10. - С. 1349-1355.
75. Dormandy, J. A., Betteridge, D. J., Scherthaner, G., Pirags, V., Norgren, L. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes-results from PROactive (PROactive 11)/J. A. Dormandy, D. J. Betteridge, G. Scherthaner, V. Pirags, L. Norgren//Atherosclerosis. – 2009. – Т. 202, №1. – С. 272-281.
76. Eidelman, R. S., Hebert, P. R., Weisman, S. M., Hennekens, C. H. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease/R. S. Eidelman, P. R. Hebert, S. M. Weisman, C. H. Hennekens//Arch. Intern. Med. – 2003. - № 163. - С. 2006-2010.
77. Estasio, R. O., Jeffers, B. W., Hiatt, W. R. et al. The effect of nisoldipine as compared with non insulin dependent diabetes and hypertension/R. O. Estasio, B. W. Jeffers, W. R. Hiatt//N Engl J Med. – 1998. - № 338. - С. 645-652.
78. European Medicines Agency, EMA [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: <http://www.emea.europa.eu>.
79. FDA [Электронный ресурс]. - 2013. – Режим доступа: <http://www.fda.gov>.
80. Fine, J. T., Colditz, G. A., Coakley, E. H. et al. A prospective study of weight change and health-related quality of life in women/J. T. Fine, G. A. Colditz, E. H. Coakley //JAMA. -1999. - т. 282, № 2. - С. 136-142.
81. de Fine Olivarius et al. Predictors of mortality of patients newly diagnosed with clinical type 2 diabetes: a 5-year follow up study/de Fine Olivarius [Электронный ресурс] – 2010. – Режим доступа: 10.1186/1472-6823-10-14.
82. Fitchett, D. Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion/D. Fitchett//Vasc Health Risk Manag. – 2009. - № 5. - С. 21–29.
83. Franco, O., Neyt, M., De Laet, C., Van Brabandt, H., Ramaekers, D. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium/O. Franco, M. Neyt, C. De Laet, H. Van Brabandt, D. Ramaekers//Acta Cardiol. – 2009. –Т. 64, №1. – С. 1-10.
84. Fuhrer, M. Subjective well-being: implications for medical rehabilitation outcomes and models of disablement/M. Fuhrer//Am J Physical Med Rehab. – 1994. - № 73. - С. 358–64.

85. Gillett, M., Royle, P., Snaith, A., Scotland, G. et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation/M. Gillett, P. Royle, A. Snaith, G. Scotland//Health Technology Assessment. – 2012. - т. 16, № 33. - С. 1-236
86. Goldman, D. P., Zheng, Y., Girosi, F., Michaud, P. C., Olshansky, S. J., Cutler, D., Rowe, J. W. The Benefits of Risk Factor Prevention in Americans Aged 51 Years and Older/D. P. Goldman, Y. Zheng, F. Girosi, P. C. Michaud, S. J. Olshansky, D. Cutler, J. W. Rowe//Am J Public Health. – 2009. - т. 99, № 11. - С. 2096-2101.
87. Goldstein, D., Uzuner, O. Specializing for predicting obesity and its comorbidities/D. Goldstein, O. Uzuner//J Biomed Inform. – 2009. – Т. 42, №5. – С. 873-886.
88. Gress, T. W., Nieto, F. J., Shahar, E. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus/T. W. Gress, F. J. Nieto, E. Shahar//New Engl. J. Med. – 2000. - № 13. - С. 905–912.
89. Grimm, R. H., Cohen, J. D., Smith, W. M. et al. Multiple Risk Factor Interventional Trial (MRFIT): six-year interventions results for men in special intervention and usual care groups/R. H. Grimm, J. D. Cohen, W. M. Smith//Arch. Intern. Med. – 1985. - № 145. - С. 1191-1199.
90. Grimm, R. H., Grandits, G. A., Culter, J. A. et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term and drug treatment in the treatment of Mild hypertension Study/R. H. Grimm, G. A. Grandits, J. A. Culter//Arch Intern Med. – 1997. - № 157. - С. 638-48.
91. Grundy, S. M. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy/S. M. Grundy//Nat Rev Drug Discov. – 2006. - т. 5, № 4. - С. 295-309.
92. Haffner, S., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K., Laakso, M. Mortality from coronary heart disease in subject with type2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction/S. Haffner, S. Lehto, T. Ronnema, K. Pyorala, M. Laakso//N Engl J Med. – 1998. - № 339. - С. 229-34.
93. Haneda, T., Ido, A., Fijikane, T. et al. Effect of bisoprolol, a b1-selective b-blocer, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension/T. Haneda, A. Ido, T. Fijikane//Jpn J Geriat. – 1998. - № 35. - С. 33-38.
94. Hauptman, J., Jacob, S., Rabbia, M., Meier, M. K. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss/J. Hauptman, S. Jacob, M. Rabbia, M. K. Meier//Diabetes Obes Metab. – 2009. – Т. 11, №4. – С. 361-371.
95. Hay, J. The cost effectiveness of cardiovascular medicines/J. Hay//Curr Atherosclerosis Rep. – 2005. - № 7. - С. 79-80.
96. Heneghan, C. Considerable uncertainty remains in the evidence for primary prevention of cardiovascular disease [Электронный ресурс]. - 2011. –

- <http://www.thecochranelibrary.com/details/editorial/983199/Considerable-uncertainty-remains-in-the-evidence-for-primary-prevention-of-cardi.html>.
97. Herlitz, J., Malmberg, K., Karlson, B. W., Ryden, L., Hjalmarson, A. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction/J. Herlitz, K. Malmberg, B. W. Karlson, L. Ryden, A. Hjalmarson//Acta Med Scand. – 1988. - № 224. - С. 31—38.
 98. Herman, W. H., Hoerger, T. J., Brandle, M., Hicks, K., Sorensen, S., Zhang, P. et al. The costeffectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance/W. H. Herman, T. J. Hoerger, M. Brandle, K. Hicks, S. Sorensen, P. Zhang//Ann Intern Med. – 2005. - № 142. - С. 323–332.
 99. Isomaa, B., Almgren, P. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome/B. Isomaa, P. Almgren//Diabetes Care. – 2001. - № 24. - С. 683–689.
 100. James, W. P., Caterson, I. D., Coutinho, W., Finer, N., Van Gaal, L. F., Maggioni, A. P., Torp-Pedersen, C., Sharma, A. M., Shepherd, G. M., Rode, R. A., Renz, C. L. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects/W. P. James, I. D. Caterson, W. Coutinho, N. Finer, L. F. Van Gaal, A. P. Maggioni, C. Torp-Pedersen et al.//N Engl J Med. – 2010. – Т. 363, №10. – С. 905-917.
 101. Jebb, S., Kopelman, P., McDonagh, M. S., Nixon, J., Summerbell, C. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sibutramine in the management of obesity/S. Jebb, P. Kopelman, M. S. McDonagh, J. Nixon, C. Summerbell [Электронный ресурс]. - 2001. – Режим доступа: <http://www.nice.org.uk>.
 102. Кааја, Р., Кужала, С., Манхем, К. et al. Effects of sympatholytic therapy on insulin sensitivity indices in hypertensive postmenopausal women/R. Кааја, S. Kujala, K. Manhem//Int J Clin Pharmacol Ther. – 2007. – т. 45, № 7. - С. 394-401.
 103. Kolotkin, R. I., Crosbv, R. D., Williams, G. R. et al. The relationship between health-related quality of life and weight loss/R. I. Kolotkin, R. D. Crosbv, G. R. Williams//Obes Res. – 2001. - № 9. - С. 564-571.
 104. Koshiyama, H., Shimono, D., Kuwamura, N., Minamikawa, J., Nakamura, Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes//H. Koshiyama, D. Shimono, N. Kuwamura, J. Minamikawa, Y. Nakamura//J Clin Endocrinol Metab. – 2001. - № 86. - С. 3452–3456.
 105. Kothari, V., Stevens, R., Adler, A., Stratton, I., Manley, S., Neil, H., Holman, R. UKPDS. Risk of stroke in type 2 Diabetes by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine/V. Kothari, R. Stevens, A. Adler, I. Stratton, S. Manley, H. Neil, R. Holman//Stroke. – 2002. - № 33. - С. 1776-1781.
 106. Kuperstein, R., Sasson, Z. Effects of antihypertensive therapy on glucose and insulin metabolism and on left ventricular mass: a randomized,

- double-blind, controlled study of 21 obese hypertensives/R. Kuperstein, Z. Sasson// *Circulation*. – 2000. - т. 102, № 15. - С. 1802-1806.
107. Kurtz, T. W. When blockade of the renin-angiotensin system becomes a two-edged sword/T. W. Kurtz//*Am J Hypertens*. – 2013. – Т. 26, №6. – С.721-722.
108. Lakka, H. M., Laaksonen, D. E. et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-age men/H. M. Lakka, D. E. Laaksonen//*JAMA*. – 2002. - т. 288, № 21. - С. 2709–2716.
109. Lawes, C. M., Rodgers, A., Bennett, D. A., Parag, V., Suh, I., Ueshima, H., MacMahon, S. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region/C. M. Lawes, A. Rodgers, D. A. Bennett, V. Parag, I. Suh, H. Ueshima, S. MacMahon//*J Hypertens*. – 2003. - т. 21, № 4. - С. 707-716.
110. Lee, P., Kengne, A-P., Greenfield, J. R., Day, R. O., Chalmers, J., Ho K. K. Y. Metabolic sequelae of β -blocker therapy: weighing in on the obesity epidemic?/P. Lee, A-P. Kengne, J. R. Greenfield, R. O. Day, J. Chalmers, K. K. Y. Ho//*International Journal of Obesity*. – 2011. - № 35. - С. 1395-1403.
111. Lefrandt, J. D., Heitmann, J., Sevre, K. et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study/J. D. Lefrandt, J. Heitmann, K. Sevre//*Am J Hypertens*. – 2001. - т. 14, № 11. - С. 1083-1089.
112. Lithell, H., Hansson, L., Skogg, I., Elmfeld, D., Hofman, A., Olofsson, B. et al. For the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Eldery (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial/H. Lithell, L. Hansson, I. Skogg, D. Elmfeld, A. Hofman, B. Olofsson//*J. Hypertens*. – 2003. - № 21. - С. 875-86.
113. Lorenzo, C., Okoloise, M., Williams, K., Stern, M. P., Haffner, S. M. Metabolic Syndrome as Predictor of Type 2 Diabetes. The San Antonio Heart Study/C. Lorenzo, M. Okoloise, K. Williams, M. P. Stern, S. M. Haffner//*Diabetes Care*. – 2003. - т. 26, № 11. - С. 3153-3159.
114. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., Sirnes, P. A., Sleight, P., Viigimaa, M., Waeber, B., Zannad, F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)/G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al.//*J Hypertens*. – 2013. – Т. 31, №7. – С. 1281-1357
115. Mannucci, E., Dicembrini, I., Rotella, F., Rotella, C. M. Orlistat and sibutramine beyond weight loss/E. Mannucci, I. Dicembrini, F. Rotella, C.

- M. Rotella//Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. – 2008. - т. 18, № 5. - С. 342-348.
116. Mente, A., Yusuf, S., Islam, S., McQueen, J. M., Tanomsup, S., Onen, C. L. et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries/A. Mente, S. Yusuf, S. Islam, J. M. McQueen, S. Tanomsup, C. L. Onen//J Am Coll Cardiol. - 2010. - т. 55, № 21. - С. 2390-2398.
117. Mogensen, C. E. New concepts in blood pressure-lowering management in diabetic patients: the case for early ACE inhibitor combination therapy with diuretics/C. E. Mogensen//Human Hypertension. – 2005. - № 19. - С. 15-20.
118. Nesto, R. W., Bell, D., Bonow, R. O. et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure/R. W. Nesto, D. Bell, R. O. Bonow//Circulation. – 2003. - т. 23, № 108. - С. 2941–2948.
119. Nozari, N., Shiraz E. Screening and management of Metabolic Syndrome/N. Nozari, E. Shiraz//Medical Journal. – 2011. - т. 12, № 3. - С. 144-149.
120. Ogihara, T., Matsuzaki, M., Umemoto, S., Rakugi, H., Matsuoka, H., Shimada, K., Higaki, J., Ito, S., Kamiya, A., Suzuki, H., Ohashi, Y., Shimamoto, K., Saruta, T. Combination therapy for hypertension in the elderly: a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial/T. Ogihara, M. Matsuzaki, S. Umemoto//Hypertens Res. – 2012. – Т. 35, №4. – С. 441-448.
121. O'Meara, S., Riemsma, R., Shirran, L., Mather, L., ter Riet, G. A systematic review of the clinical effectiveness and costeffectiveness of orlistat in the management of obesity. Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence (NICE) [Электронный ресурс]. – 2001. – Режим доступа: <http://www.nice.org.uk>.
122. Opie, L. H. Hypertension, the changing pattern of drug usage/L. H. Opie//Cardiovasc J Afr. – 2009. – Т. 20, №1. – С. 52-56.
123. Packer, M., Carson, P., Elkayam, U., Konstam, M. A., Moe, G., O'Connor, C., Rouleau, J. L., Schocken, D., Anderson, S. A., DeMets, D. L. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2)/M. Packer, P. Carson, U. Elkayam et al.// JACC Heart Fail. – 2013. – Т. 1, №4. – С. 308-314.
124. Palmer, A. J., Roze, S., Valentine, W. J., Spinass, G. A., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z. Intensive lifestyle changes or metformin in patients with impaired glucose tolerance: modeling the long-term health economic implications of the diabetes prevention program in Australia, France, Germany, Switzerland and the United Kingdom/A. J. Palmer, S. Roze, W. J. Valentine, G. A. Spinass, J. E. Shaw, P. Z. Zimmet//Clin Ther. -2004. - № 26, С. 304–321.

125. Peeters, A., Barendregt, J. J., Willekens, F., Mackenbach, J. P., Al Mamun, A., Bonneux, L. Obesity in Adulthood and Its Consequences for Life Expectancy: A Life-Table Analysis/A. Peeters, J. J. Barendregt, F. Willekens, J. P. Mackenbach, A. Al Mamun, L. Bonneux//Ann.Intern. Med. – 2003. - т. 138, № 1. - С. 24-32.
126. Pladevall, M., Singal, B., Williams, L. K. et al. A Single Factor Underlies the Metabolic Syndrome/M. Pladevall, B. Singal, L. K. Williams//Diabetes Care. -2006. - т. 29, № 1. - С. 113-122.
127. Preiss, D., Seshasai, S. R., Welsh, P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis/D. Preiss, S. R. Seshasai, P. Welsh//JAMA. -2011. - № 305. - С. 2556-2564.
128. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack//Lancet. – 2001. - № 358, С.1033-1041.
129. Quilici, S., Chancellor, J., Maclaine, G., McGuire, A., Andersson, D., Chiasson, J. Cost-effectiveness of acarbose for the management of impaired glucose tolerance in Sweden/S. Quilici, J. Chancellor, G. Maclaine, A. McGuire, D. Andersson, J. Chiasson//International Journal of Clinical Practice. – 2005. - т. 59, № 10. - С. 1143-1152.
130. Rashid, P., Leonardi-Bee, J., Bath, P. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events. A Systematic Review/P. Rashid, J. Leonardi-Bee, P. Bath//Stroke. – 2003. - № 34.- С. 2741-2752.
131. Reaven G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?/G. M. Reaven//American Journal of Clinical Nutrition. -2006. - т. 83, № 6.- С. 1237-1247.
132. Reaven, G. M. The role of insulin resistance in human disease?/G. M. Reaven//Diabetes. – 1988. - № 37. - С. 1495-607.
133. Ridker, P. M., Lüscher, T. F. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease/P. M. Ridker, T. F. Lüscher [Электронный ресурс] - 2014. - Режим доступа: doi: 10.1093/eurheartj/ehu203
134. Rissanen, P., Vahtera, E., Krusius, T., Uusitupa, M., Rissanen, A. Weight change and blood coagulability and fibrinolysis in healthy obese women/P. Rissanen, E. Vahtera, T. Krusius, M. Uusitupa, A. Rissanen//Int. J. Obes. -2001. - № 25. - С. 212–218.
135. Ross, R., Bradshaw, A. J. The future of obesity reduction: beyond weight loss/R. Ross, A. J. Bradshaw//Nat Rev Endocrinol. – 2009. – Т. 5, №6. – С. 319-325
136. Saely, C. H., Aczel, S., Marte, T., Langer, P., Hoefle, G., Drexe, H. The Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk in Diabetic and Nondiabetic Patients/C. H. Saely, S. Aczel, T. Marte, P. Langer, G. Hoefle, H. Drexe//J Clin Endocrinol Metab. -2005. - т. 90, № 10. - С. 5698-5703.

137. Salpeter, S. R., Greyber, E., Pasternak, G. A., Salpeter, E. E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus/S. R. Salpeter, E. Greyber, G. A. Pasternak, E. E. Salpeter [Электронный ресурс]. – 2010. – Режим доступа: 10.1002/14651858.CD002967.pub4.
138. Sattar, N., Preiss, D., Murray, H. M. et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials/N. Sattar, D. Preiss, H. M. Murray//Lancet. -2010. - № 375. - С. 735-742.
139. Sharma, A. M., Caterson, I. D., Coutinho, W. et al. Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management - an analysis from the 6-week lead-in period of the sibutramine cardiovascular outcomes trial (SCOUT)/A. M. Sharma, I. D. Caterson, W. Coutinho//Diabetes Obes Metab. – 2009. - т. 11, № 3. - С. 239-250.
140. Sharma, A. M., Wagner, T., Marsalek, P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study/A. M. Sharma, T. Wagner, P. Marsalek//J Hum Hypertens. – 2004. - т. 18, № 9. - С. 669-675.
141. Schrader, J., Lüders, S., Kulschewski, A., Hammersen, F., Plate, K. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention. Principal Results of a Prospective Randomized Controlled Study (MOSES)/J. Schrader, S. Lüders, A. Kulschewski, F. Hammersen, K. Plate//Stroke. – 2005. - т. 36. - С. 1218-1224.
142. Singh, S., Fuberg, C. D. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes/S. Singh, C. D. Fuberg//Heart. – 2009. – Т.95, №1. – С. 1-3.
143. Sinon, S., Loke, Y. K., Furrberg, C. D. Thiazolidintdiones and heart Failure/S. Sinon, Y. K. Loke, C. D. Furrberg//Diabetes Care. -2007. - № 30. - С. 2148–2153.
144. Sjöström, C. D., Lystig, T., Lindroos A. K. Impact of weight change, secular trends and ageing on cardiovascular risk factors: 10-year experiences from the SOS study/C. D. Sjöström, T. Lystig, A. K. Lindroos//International Journal of Obesity. – 2011. - № 35. - С. 1413–1420.
145. Sprecher, D. L., Pearce, G. L. How deadly is the “deadly quartet“?/D. L. Sprecher, G. L. Pearce//J. Am. Coll. Caridiol. – 2000. - № 36. - p. 1159–1165.
146. Testa, M. A. Interpretation of quality-of-life outcomes: issues that affect magnitude and meaning/M. A. Testa//Med Care. – 2000. – Т. 38, №9. – С. 166-174.
147. Torgerson, J. S. Preventing Diabetes in the Obese: The XENDOS Study and Its Context/J. S. Torgerson//Br J Diabetes Vasc Dis. – 2004. - т. 4, № 1. - С. 22–27.
148. Torp-Pedersen, C., Caterson, I., Coutinho, W. et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an

- analysis from the SCOUT trial/C. Torp-Pedersen, I. Caterson, W. Coutinho// Eur Heart J. – 2007. - т. 28, № 23. - С. 2915-2923.
149. Tuck, M. L., Masuo, K., Lambert, G. W. Hypertension and diabetes in obesity/M. L. Tuck, K. Masuo, G. W. Lambert [Электронный ресурс] – 2011. – Режим доступа: 10.4061/2011/695869.
 150. Tuomilehto, I., Schwarz, P., Lindstrom, I. Long-term benefits from lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention: time to expand the efforts/I. Tuomilehto, P. Schwarz, I. Lindstrom//Diabetes Care. – 2011. - №2. – С. 210-214
 151. Turnbull, F., Kengne, A. P., MacMahon, S. Blood pressure and cardiovascular disease: tracing the steps from Framingham/F. Turnbull, A. P. Kengne, S. MacMahon//Prog Cardiovasc Dis. – 2010. –Т.53, №1. –С. 39-44
 152. UKTIA Study Group. The United Kingdom transient ischemic attack aspirin trial. Final results//J Neurol Neurosurg Psychiat. – 1991. - № 54. - С. 1044–1054.
 153. Ulvenstam, A. Ten year decline in ischemic stroke after AMI. Prevention and outcome after cardiac ischemia. - ESC Congress, Munich, 2012.
 154. Van Gaal, L. F., Wauters, M. A., De Leeuw, I. H. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors/I. F. Van Gaal, M. A. Wauters, I. H. De Leeuw//Int J Obes Relat Metab Disord. – 1997. - т. 21, № 1. - С. 5-9.
 155. Van Gaal, L. F., Maggioni, A. P. Overweight, obesity, and outcomes: fat mass and beyond/L. F. Van Gaal, A. P. Maggioni//Lancet. – 2014. – Т.15, №383(9921). – С.935-936.
 156. Veerman, J. L., Barendregt, J. J., Forster, M., Vos T. Cost-Effectiveness of Pharmacotherapy to Reduce Obesity/J. L. Veerman, J. J. Barendregt, M. Forster, T. Vos [Электронный ресурс]. – 2011. – Режим доступа: 10.1371/journal.pone.0026051.
 157. Whelton, P. K. Sodium, potassium, blood pressure, and cardiovascular disease in humans./P. K. Whelton//Curr Hypertens Rep. – 2014. – Т. 16, №8. – С.465
 158. WHO Action plan 2008–2013 for the global strategy for prevention and control of noncommunicable diseases [Электронный ресурс]. – 2010. – Режим доступа: http://www.who.int/cancer/publications/national_capacity_prevention_ncds.pdf
 159. Williamson, D. F., Pamuk, E. et al. Prospective study of international weight loss and mortality in never smoking overweight US white women aged 40-64 years/D. F. Williamson, E. Pamuk//Am J Epidemiol. -1995. - № 141. - С. 1128-1141.
 160. Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B. J., Parise, H. et al. The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes

- mellitus/P. W. F. Wilson, R. B. J. D'Agostino, H. Parise//Circulation. – 2005. - № 112. - C. 3066-3072.
161. Wirth A. 46-year-old patient with metabolic syndrome: lifestyle changed-patient cured/ A. Wirth//MMW Fortschr Med. – 2010. – T.152, №22. – C. 40-41.
162. Whitworth, J. A., Chalmers, J. World health organisation-international society of hypertension (WHO/ISH) hypertension guidelines/J. A. Whitworth, J. Chalmers//Clin Exp Hypertens. – 2004. - т. 26, № 7-8. - C. 747-752.
163. Zannad, F., Bernaud, C. M., Fau R. Double-blind randomized multicentre comparibeyond in patients with mild to moderate hypertension/F. Zannad, C. M. Bernaud, R. Fau//J Hypertens. -1999. - т. 17. - C. 137-146.