

Ожирение и артериальная гипертензия. Часть I: снижение веса и нормализация артериального давления

С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, У.А. Брель, Л.В. Бутрина, Т.А. Чаляби

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Obesity and arterial hypertension. Part I: weight reduction and blood pressure normalisation

S.V. Nedogoda, I.N. Barykina, U.A. Brel, L.V. Butrina, T.A. Chalyabi

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Обзор посвящен проблеме артериальной гипертензии (АГ) на фоне ожирения. Особое внимание уделяется методам немедикаментозной и медикаментозной коррекции веса и их влиянию на уровень артериального давления (АД). Проведен анализ безопасности применения сибутрамина при сочетании АГ и ожирения. Приведены данные о наиболее эффективных режимах антигипертензивной терапии на фоне применения медикаментозных средств для снижения веса.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, сибутрамин, орлистат, антигипертензивные препараты.

The review is devoted to the problem of arterial hypertension (AH) combined with obesity. Pharmaceutical and non-pharmaceutical methods for weight reduction, as well as their effects on blood pressure (BP), are emphasised. Sibutramine safety in AH and obesity management is analysed. The most effective regimens of antihypertensive therapy combined with pharmaceutical weight reduction are discussed.

Key words: Obesity, arterial hypertension, sibutramine, orlistat, antihypertensive medications.

Согласно данным ВОЗ ~ 30 % жителей Земли (16,8 % – женщины и 14,9 % – мужчины) имеют избыточную массу тела (МТ). В настоящее время проблема ожирения становится все более актуальной для врачей практически всех специальностей, т. к. выраженная тенденция к увеличению числа лиц с избыточной МТ, выявленная в исследованиях NHANES I-III (National Health And Nutrition Examination Survey I-III), получила свое подтверждение в недавно завершившемся исследовании EUROASPIRE III (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events III). А это значит, что в ближайшее время ожирение может стать ведущим фактором

риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. Известно, что увеличение веса на 2,7–3,6 кг повышает риск развития сахарного диабета 2 типа (СД-2) на 12,1 % и что 68–72 % случаев СД-2 связаны с избыточным весом. Прибавка в весе на 1 кг за 10 лет повышает риск развития СД-2 на 4,5 %. Аналогичная ситуация наблюдается в отношении ишемической болезни сердца (ИБС) [70].

Принципиально важен тот факт, что у значительной части пациентов ожирение является предиктором развития метаболического синдрома (МС) [23], а кардиометаболические эффекты адипоцитов могут ускорять развитие сердечно-

сосудистого континуума на всех его этапах [63].

Связь между ожирением и артериальной гипертензией (АГ) была убедительно доказана во многих исследованиях (рисунок 1). Фремингемское исследование с участием > 1 млн. человек показало, что у лиц среднего возраста с избыточной МТ вероятность развития АГ на 50 % выше, чем среди тех, кто не страдает ожирением. Увеличение индекса МТ (ИМТ) сопровождалось достоверным повышением систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), причем на каждые лишние 4,5 кг веса приходилось увеличение САД на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. у женщин [61].

Если принять в качестве критерия АГ уровень АД > 140/90 мм рт.ст., то АГ в группе с ИМТ > 30 кг/м² будет иметь место у 38,4 % мужчин и 32,2 % женщин, в то время как в аналогичной по возрасту группе, но с ИМТ < 25 кг/м² ее частота составит 18,2 % и 16,5 %, соответственно. При увеличении ИМТ относительный риск (ОР) развития АГ повышается до 2,1 и 1,9 у мужчин и женщин, соответственно.

В другом международном исследовании INTERSALT (International cooperative investigation of electrolytes and blood pressure), в котором участвовало > 10 тыс. мужчин и женщин, было показано, что прибавка в весе на каждые 10 кг приводит к повышению САД и ДАД на 3,0 и 2,3 мм рт.ст., соответственно, что ассоциируется с повышением риска ИБС на 12 % и инсульта на 24 %.

Хорошо известно, что уменьшение веса сопровождается снижением АД [7,38], а ожирение является важным ФР развития АГ. Однако такая хронология событий выглядит весьма упрощенной. В Framingham Heart Study был проанализирован риск развития ожирения в зависимости от исходного уровня АД у мужчин и женщин в возрасте 30–62 лет за 12-летний период наблюдения [2]. Оказалось, что стандартизированный ОР возникновения ожирения у мужчин составляет 1,62 при уровне САД ≥ 160 мм рт.ст. и ДАД ≥ 95 мм рт.ст., 1,02 – при уровне АД в пределах 140/90–164/94 мм рт.ст. и 0,79 у лиц с нормальным АД (<140/90 мм рт.ст.). У женщин ОР ожирения составлял 1,45; 1,28 и 0,75 соответственно.

В Tecumseh study были проанализированы результаты обследования 946 лиц в возрасте 18–38 лет, у которых имелись данные об уровне АД во время предшествующих визитов к врачу [29]. У 123 пациентов при среднем возрасте 31 год имела место пограничная АГ, причем впервые у них повышение АД было обнаружено в 6 лет, но их вес оставался нормальным. Однако в возрасте 20–24 лет толщина кожной жировой складки у них была достоверно выше, чем у сверстников с нормальным уровнем АД. К 31 году у большинс-

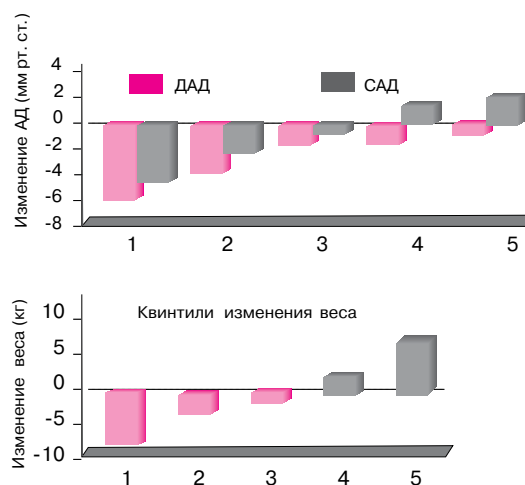
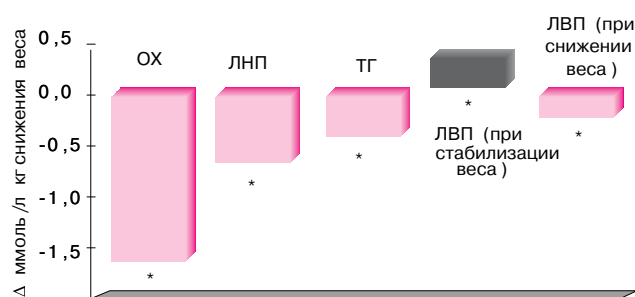


Рис. 1 Изменение веса и уровень АД [61].

тва пациентов с повышением АД и избыточной МТ отмечены стабильное повышение АД, инсулинорезистентность (ИР), нарушения липидного обмена и увеличение индекса окружности талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) [29]. Авторы исследования акцентируют внимание на том, что АГ предшествовала развитию ожирения.

Известно, что гиперкинетический тип гемодинамики является важным маркером повышения гиперсимпатикотонии [30]. Установлено, что подростки, родители которых имели гиперкинетический тип кровообращения, имели большую МТ, объем жировых отложений, более высокие уровни ДАД, инсулина крови и индекс ОТ/ОБ по сравнению со своими сверстниками, у родителей которых были нормо- или гипокинетический типы гемодинамики [46]. Таким образом, АГ часто предшествует развитию ожирения.

Однако, механизмы, которые приводят к повышению АД у лиц с избыточной МТ все еще остаются не до конца ясными. Указывают на первичные нарушения в пищевом поведении, которые предшествуют прибавке веса и развитию ИР [34]. Несомненна тесная связь между развитием ожирения, АГ и повышением активности симпатoadrenalной системы (САС) [49]. Экспериментальные данные показывают, что голодание снижает, а повышенное потребление пищи повышает симпатическую активность [74,75]. Считают, что повышение содержания инсулина в крови при ожирении сопровождается развитием гипергликемии и стимуляцией симпатической активности центральной нервной системы (ЦНС), прежде всего за счет изменения уровня лептина [34,44,75]. При АГ на фоне ожирения изменяется солевая чувствительность, которая усугубляет гиперсимпатикотонию [13]. Однако необходимо помнить о том, что развитие гиперсимпатикотонии является важным механизмом, обеспечивающим адаптивный тер-



Примечание: * $p < 0,05$; Δ - изменение показателя.

Рис. 2 Изменение липидов крови при снижении веса: мета-анализ 70 РКИ [80].

могенез при избыточном поступлении калорий в организм.

Многие исследования показали, что уменьшение веса сопровождается снижением АД [18,35,65,72], однако в то же время было установлено, что у большинства пациентов не удается достичь желаемого (5–10 %) снижения МТ, несмотря на значительные усилия врача и пациента [35,65].

Частой клинической ситуацией является достижение целевого уровня АД на фоне отсутствия положительной динамики со стороны МТ пациента. Более того, нередко наблюдается дальнейшая прибавка в весе. Несостоятельность подхода к коррекции веса, основанного исключительно на изменении образа жизни и характера питания пациента, может быть обусловлена компенсаторными механизмами, которые восстанавливают объем жировых отложений до исходного уровня [52]. Однако, по-видимому, решающая роль в рефрактерности пациентов к немедикаментозным способам коррекции веса состоит в наличии гиперсимпатикотонии. Показано, что даже при нормальном АД для лиц с ожирением и рефрактерных к проводимому лечению характерна выраженная и стабильная гиперактивация САС [54].

Симпатическая нервная система (СНС) играет ключевую роль в регуляции энерготрат организма, влияя на термогенез [33], что было подтверждено различными методами [54,47,48]. Энерготраты существенно возрастают при введении катехоламинов [25,37] и значительно снижаются на фоне блокады β-адренорецепторов



Рис. 3 Влияние снижения веса при лечении ожирения на риск развития СД, АГ и подагры (SOS study) [81].

[66]. САС также принимает важное участие в регуляции процессов пищеварения и энерготрат во время него [4,55].

Активация СНС усиливает термогенез за счет стимуляции β-адренорецепторов всех подтипов [8]. Установлено, что неселективная блокада β-адренорецепторов снижает активность термогенеза у человека на 30–40 % [2,9,36,67]. При этом на скелетные мышцы, которые составляют до 40 % МТ у лиц без ожирения, приходится 40–50 % энерготрат на термогенез, а доля жировой ткани в аналогичных энерготратах составляет ~ 10 % [5,34,57,58,79].

Активность СНС снижается при ограничении поступления энергии в организм [3,45,49] и возрастает при переедании [3,45]. ИР и повышение симпатической активности, которые играют ключевую роль в развитии ожирения и АГ [34,49], могут быть следствием нарушения регуляции пищевого поведения.

Антигипертензивный эффект немедикаментозного снижения веса

Уменьшение веса более чем на 10 % сопровождается сокращением общей смертности (ОС) на 20 %, смертности от СД и его осложнений — на 30 %, смертности от ожирения на 40 %, снижением САД и ДАД в среднем на 10 мм рт. ст. и 20 мм рт.ст., соответственно, и улучшением показателей углеводного и липидного обменов: снижение содержания глюкозы крови натощак на 50 %, общего холестерина (ОХС) — на 10 %, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — на 15 %, триглицеридов (ТГ) — на 30 % и повышением липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на 8 %. Чем более выражено снижение веса, тем в большей степени происходит нормализация указанных показателей [11,16,42,71].

Результаты крупного мета-анализа продемонстрировали (рисунок 2), что эффект снижения веса по своему нормализующему влиянию на показатели липидного обмена сопоставим с эффектом, наблюдаемым при назначении ста-

Таблица 1

Эффективность основных методов немедикаментозной коррекции АД

Основные методы немедикаментозной коррекции	Приблизительный эффект в снижении АД
Снижение МТ	5–20 мм рт.ст./10 кг
Низкокалорийная диета	8–14 мм рт.ст.
Ограничение поваренной соли	2–8 мм рт.ст.
Аэробная физическая нагрузка	4–9 мм рт.ст.
Ограничение употребления алкоголя	2–4 мм рт.ст.

тинов. Однако самое важное состоит в том, что уменьшение МТ пациентов снижает риск развития “конечных точек” эволюции МС (рисунок 3) [32].

По сравнению с другими немедикаментозными методами коррекции АД снижение веса в наибольшей степени способствует его нормализации (таблица 1).

Снижение веса у больных АГ в настоящее время рассматривается как один из самых мощных факторов, способствующих нормализации АД [10,31,62]. Во многих исследованиях была доказана клиническая эффективность контроля МТ. Существует как минимум 8 исследований, оценивавших антигипертензивный эффект снижения веса в параллельных группах. В одном из них пациенты были рандомизированы в группы с рекомендованной диетой и без таковой. В четырех исследованиях можно четко разделить эффект модификации диеты, направленной на снижение веса от эффекта ограничения потребления поваренной соли. В двух исследованиях значительное снижение веса без ограничения потребления поваренной соли либо не приводило к достоверному снижению АД [14], либо оно было существенно меньше, чем при ее ограничении [20]. В работе, которая наиболее часто приводится в качестве аргумента в пользу эффективности снижения веса [50,51], вне зависимости от уменьшения потребления соли только однажды (через 2 месяца) оценивали показатель суточной экскреции натрия с мочой на фоне низко калорийной диеты. Два более поздних исследования [6,50,51] достаточно убедительно показали антигипертензивный эффект от снижения веса при отсутствии ограничений по потреблению поваренной соли. В исследованиях ТАИМ (Trial of Antihypertensive Interventions and Management Study) [65] и ТОНР (Trials Of Hypertension Prevention) фазы I и II был доказан антигипертензивный эффект снижения МТ, как самостоятельного вмешательства при АГ.

Системный обзор рандомизированных, клинических исследований (РКИ) с продолжительностью > 6 месяцев показал, что снижение веса у больных АГ сопровождается уменьшением САД как минимум на 5,2 мм рт.ст., [17]. Мета-анализ от 1988г выявил, что уменьшение МТ на 1 кг приводит к снижению САД и ДАД в среднем на 2,4 мм рт.ст. и 1,5 мм рт.ст., соответственно [60]. Более поздний анализ, основанный на результатах только РКИ, показал, что 4–8 % снижения веса сопровождается уменьшением САД и ДАД в среднем на 3,0 мм рт.ст. и 2,9 мм рт.ст., соответственно [12]. Ряд авторов считает, что антигипертензивный эффект от снижения МТ сопоставим по своей силе с эффектом от медикаментозной терапии в первые дни и недели

от ее начала [39,40], и у части больных возможно уменьшение дозы антигипертензивных препаратов [65,68,69].

Главный вопрос, который остается в отношении уменьшения веса как независимого фактора снижения АД, состоит в том, как часто оно имеет место в условиях реальной клинической практики. Хорошо известно, что при ожирении эффективность диет не очень высока [15,21,71]. В многочисленных исследованиях, выполненных до 1980г (время появления пероральных препаратов для снижения веса) среднее снижение веса не превышало 5,4 кг. Большинство пациентов готовы активно участвовать в медицинских программах по снижению веса [28], однако не более чем у 20 % из них сохраняется достигнутый лечебный эффект.

Таким образом, несмотря на то, что нормализацию веса достаточно трудно достичь у многих пациентов, она обязательно должна быть рекомендована больным АГ, т.к. даже при его незначительном снижении наблюдается уменьшение АД, что служит важной мотивацией для пациента в плане дальнейшего достижения целевого уровня АД и МТ.

Антигипертензивный эффект немедикаментозного снижения МТ

Уменьшение веса более чем на 5 % сопровождается снижением уровня ангиотензиногена на 27 %, ренина — на 43 %, альдостерона — на 31 %, активности ангиотензин-превращающего фермента — на 12 % и экспрессии ангиотензиногена в жировой ткани — на 20 % [19]; снижение веса приводит к улучшению функции эндотелия [78], уменьшению гиперактивации СНС и восстановлению нормальной барорефлекторной регуляции кровообращения [22]. Отдельно необходимо отметить тот факт, что снижение МТ не только способствует уменьшению протеинурии, но и восстанавливает нормальную морфологическую структуру почек [43]. Естественно, что такое положительное влияние потери веса на все основные патогенетические механизмы повышения АД стали предпосылкой для назначения средств, корректирующих вес, и с антигипертензивной целью.

В настоящее время медикаментозная коррекция веса строится по трем направлениям: подавление аппетита (подавление сигнала голода — римонабант), блокада всасывания питательных веществ (жиры — орлистат, углеводы — акарбоза) и уменьшение количества потребляемой пищи (активаций сигнала насыщения — сибутрамин). В России официально для снижения веса рекомендованы и разрешены орлистат и сибутрамин (Меридиа®, ЭББОТ, США). Еще один новый препарат для снижения веса римонабант, блоки-

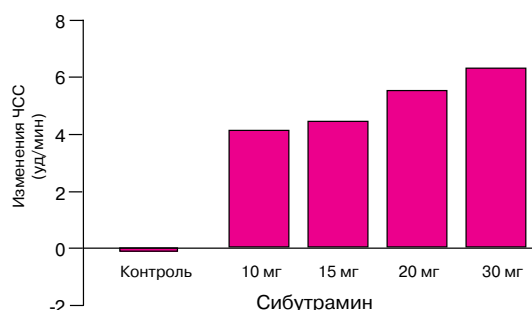


Рис. 4 Дозозависимое действие сибутрамина на ЧСС [59].

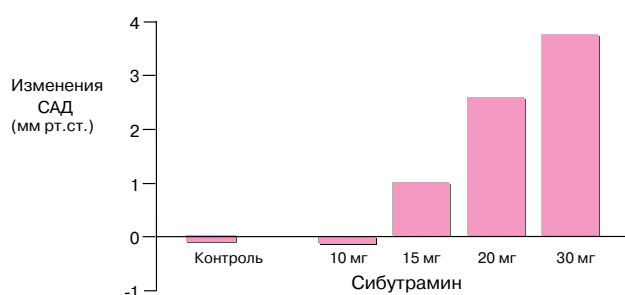


Рис. 5 Дозозависимое действие сибутрамина на САД [59].

руя каннабиоидные рецепторы ЦНС, подавляет чувство голода, которое возникает при их активации; в настоящее время препарат в России широко не применяется. Акарбоза в большом российском исследовании АПРЕЛЬ (Акарбоза у Пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией) также продемонстрировала способность снижать вес пациентов с избыточной МТ и улучшать у них показатели углеводного и липидного обменов. Однако это весьма перспективное исследование не было плацебо-контролируемым.

Последние исследования с использованием современных препаратов для снижения веса (сибутрамин, орлистат, римонабант) показали, что они могут обеспечить у большинства пациентов с ожирением снижение веса на 5–10 % [26]. До недавнего времени в России и зарубежом только орлистат рассматривался как препарат выбора для лечения ожирения, сочетающегося с АГ. В последних российских рекомендациях “Диагностика и лечение метаболического синдрома” 2007 в разделе “Лекарственное лечение ожирения” сказано: “лекарственные средства для снижения веса подразделяются на группы препаратов центрального, периферического и различного действия (гормон роста, андрогены). Большинство препаратов центрального действия, снижающих аппетит, были сняты с производства из-за побочных эффектов, наиболее тяжелым из которых являлось развитие тяжелой легочной гипертензии. Эти эффекты возникали вследствие

системного действия препаратов. Поэтому преимущественно должны назначаться препараты периферического действия, не обладающие системными эффектами”.

Результаты мета-анализа показали, что применение орлистата у лиц с ожирением, 30 % из которых имели сопутствующую АГ, приводит к статистически значимому снижению АД, если удастся добиться снижения веса более чем на 5 %. Причем антигипертензивный эффект в этом случае сопоставим с эффектом антигипертензивной монотерапии и обеспечивает снижение САД и ДАД на 7 и 5,5 мм рт.ст., соответственно [77]. При этом существенное улучшение других значимых для прогноза ФР ССО наступает через 2 года лечения орлистатом [53].

Другой препарат для коррекции веса – сибутрамин, ингибирующий захват серотонина и норадреналина, обеспечивает ускоренное наступление чувства сытости и увеличивает расход энергии [24].

В исследовании STORM (Sibutramine in Obesity Reduction and Management) убедительно продемонстрирована высокая эффективность препарата для быстрого снижения веса: уменьшение ОТ на 9,2 см и соотношения ОТ/ОБ – на 10 %, и улучшения показателей углеводного и липидного обменов: снижение уровня инсулина на 14,9 %, С-пептида – на 15,4 %, ТГ – на 14,7 %, липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) – на 13,5 % и повышение ЛВП на 21 %, и поддержания в течение длитель-

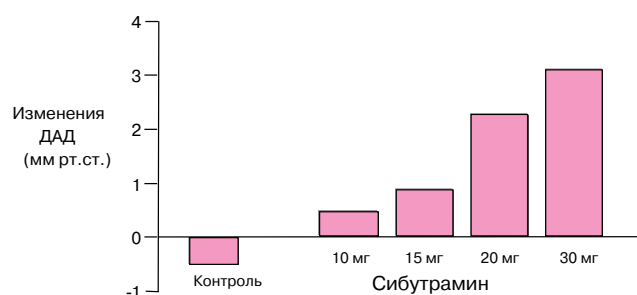


Рис. 6 Дозозависимое действие сибутрамина на ДАД [59].

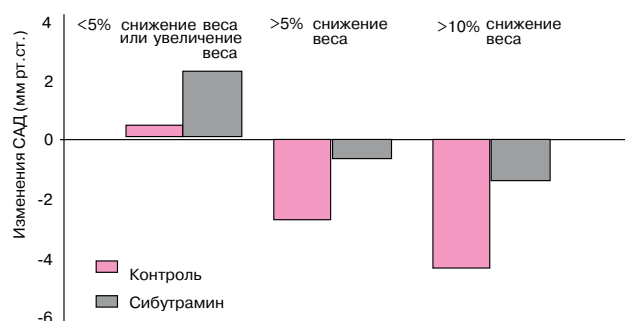
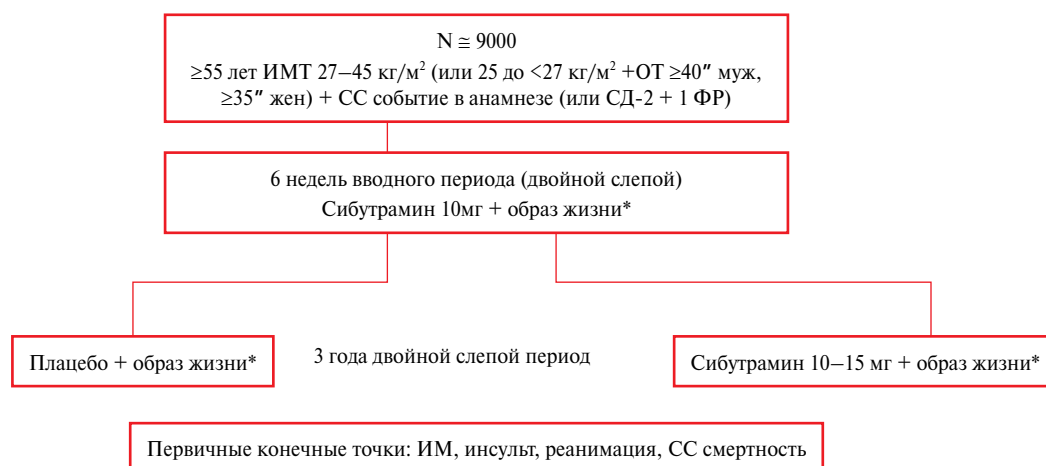


Рис. 7 Изменения САД в зависимости от степени снижения МТ: контроль по сравнению с различными дозами сибутрамина [59].



Примечание: Диета (-600 ккал/день) + ≥150 мин/неделю умеренной физической нагрузки; ИМ – инфаркт миокарда, СС – сердечно-сосудистый.

Рис. 8 SCOUT: дизайн [27].

Таблица 2

Влияние Меридиа® на вес и ОТ по результатам 6-недельного вводного периода в исследовании SCOUT

Изменения в сравнении с исходными	Меридиа®	Плацебо	p
МТ (кг)	-6,1	-2,3	<,001
ОТ (см)	-6,5	-3,1	<,001

Таблица 3

Влияние Меридиа® на МТ и уровень АД по результатам 6-недельного вводного периода в исследовании SCOUT [27]

Снижение веса	Меридиа®			Плацебо		
	< 5 %	5 % – < 10 %	≥ 10 %	< 5 %	5 % – < 10 %	≥ 10 %
Пациенты (%)	553 (45,7)	335 (27,7)	323 (26,7)	694 (75,8)	150 (16,4)	71 (7,8)
МТ (%)	-1,1	-7,1	-15,1	-0,1	-7,3	-14,1
САД (мм рт.ст.)	2,9	0,8	-0,5	1,7	-3,1	-2,4
ДАД (мм рт.ст.)	1,5	1,7	-0,4	0,4	-1,7	-3,5

ного времени достигнутого “более здорового” веса [24,51]. При этом Меридиа® обеспечила снижение веса на 5 % у 93 % пациентов и более чем на 10 % – у 54 % пациентов.

Однако в этом же исследовании было отмечено незначительное повышение АД, особенно у тех пациентов, у которых в процессе терапии сибутрамином не было достигнуто более чем 5 % снижения веса, и увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Повышение АД носило дозозависимый характер и стало причиной отмены сибутрамина у 6 % больных: 10 мг – 1 %, 15 мг – 2 %, 20 мг – 3 %. Такой эффект описывали и раньше (рисунки 4-7) [59]. Фирма-произво-

дитель четко сформулировала критерии отмены сибутрамина в случае повышения АД:

- увеличение ЧСС в покое > 10 уд/мин или повышение САД/ДАД > 10 мм рт.ст. при 2 последовательных осмотрах;
- у больных с контролируемой ранее АГ увеличение АД > 145/90 мм рт.ст. при 2 последовательных осмотрах;
- появление прогрессирующей одышки, более в грудной клетке и отеков нижних конечностей.

Высказано мнение о том, что возможное прессорное действие сибутрамина может нивелировать антигипертензивный эффект от умень-

Таблица 4

Влияние Меридиа® на АД в зависимости от его исходного уровня по результатам 6-недельного вводного периода в исследовании SCOUT [27]

САД в покое	Меридиа®			Плацебо		
	≤ 115 мм рт.ст.	> 115–140 мм рт.ст.	> 140 мм рт.ст.	≤ 115 мм рт.ст.	> 115–140 мм рт.ст.	> 140 мм рт.ст.
Пациенты (%)	322 (26,6)	681 (56,2)	209 (17,2)	216 (23,6)	510 (55,7)	189 (20,7)
САД (мм рт.ст.)	8,3	0,5	-6,2	7,6	-0,5	-6,9
ДАД (мм рт.ст.)	3,6	0,5	-1,0	2,3	-0,5	-2,3

Таблица 5

Влияние Меридиа® на ФР МС [64]. Изменения в сравнении с исходными значениями через 1 год

	Только Меридиа®	Только изменение образа жизни	Комбинация
ОХс (mg/dL)	↓3,4	↓2,7	↓7,9
ЛНП (mg/dL)	↓2,2	↑1,0	↓4,6
ЛВП (mg/dL)	↑0,9	↑0,8	↑2,7
ТГ (mg/dL)	↓12,0	↓31,6	↓33,9
Глюкоза (mg/dL)	↓0,6	↓4,2	↓3,0
Инсулин (μU/mL)	↓0,5	↓4,3	↓6,2
НОМА-ИР	↓0,3	↓1,1	↓1,5

Таблица 6

Метаболические эффекты Меридиа® у пациентов с СД-2.
Изменения в сравнении с исходными значениями через 6 месяцев

	Меридиа®	Плацебо
МТ (кг)	-9,61*	+0,91
HbA1c (%)	-2,73*	-0,53
Глюкоза натощак (мг/дл)	-124,88*	-15,78
Постприандиальная глюкоза (мг/дл)	-102,24*	-32,88
Инсулин (микро ЕД/мл)	-5,66*	-0,68

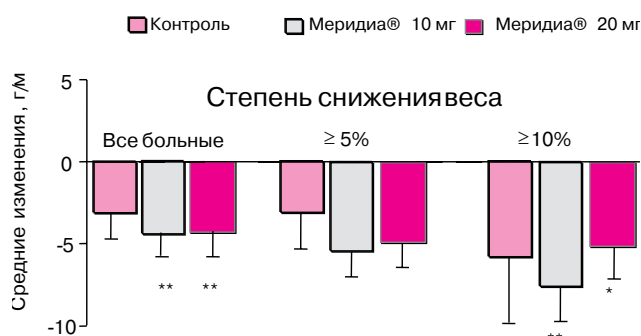
Примечание: *p < 0,0001; HbA1c – гликированный гемоглобин.

шения веса и снижать эффективность сопутствующей антигипертензивной терапии. Однако вскоре, в другом исследовании было показано, что у тех пациентов, которые добились стабильного снижения веса на протяжении одного года приема Меридиа®, повышение АД и увеличение ЧСС отсутствовали [41].

Значительный вклад в подтверждение того, что Меридиа® не только можно, но и нужно использовать у многих больных АГ с ожирением

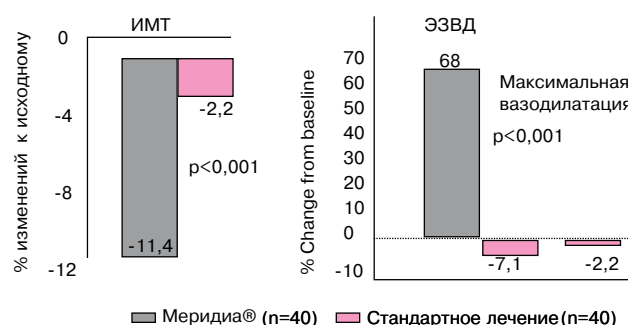
внесло исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) [27]. Это исследование впервые поставило своей целью оценить влияние медикаментозного снижения веса на жесткие конечные точки у пациентов с высоким риском ССО (рисунок 8).

Опубликованные результаты 6-недельного вводного периода убедительно показали, что на терапии Меридиа® происходит не только снижение веса, но АД (таблицы 2–4).



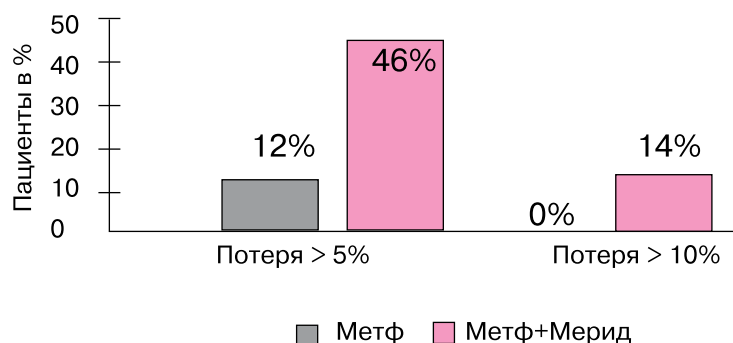
Примечание: *p<0.05 по сравнению с исходным; **p<0.01 по сравнению с исходным

Рис. 9 Средние изменения ИММЛЖ за время лечения [76].



Примечание: ЭЗВД –эндотелий-зависимая вазодилатация.

Рис. 10 Влияние краткосрочной терапии Меридиа® на функцию эндотелия при ИБС [56].



Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Меридиа® при лечении ожирения у пациентов с СД-2, получающих метформин от 3 мес до 1 года. (Англия, Канада, Франция, Бельгия), n=195

Метформин, n=64

Метформин + Меридиа® 15 мг, n=68

Длительность лечения 1 год

88% больных в группе метформина прибавили вес или снизили его менее, чем на 5%

Рис. 11 Снижение МТ у больных СД-2 при лечении метформином или комбинацией Меридиа® + метформин [1].

Интересен факт, чем выше исходное АД, тем более выраженным антигипертензивным эффектом обладал сибутрамин (таблица 4).

В целом анализ публикаций последних лет показывает, что Меридиа® (сибутрамин) все чаще рассматривается как один из препаратов, играющих важную роль в замедлении прогрессирования сердечно-сосудистого континуума. Препарат благоприятно влияет на компоненты МС (таблица 5), обменные показатели у больных СД-2 (таблица 6), массу миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) у пациентов с АГ (рисунок 9) и функцию эндотелия при ИБС (рисунок 10) [56,64,76].

Для ведения пациентов с МС и СД-2 важное значение имеют результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования с использованием сибутрамина при лечении ожирения у 195 больных СД-2, получающих метформин в течение 1 года: монотерапия метформином (n=64), комбинацией метформин + сибутрамин 15 мг (n=68). Установлено, что 88 % больных в группе метформина прибавили вес или снизили его < 5 % (рисунок 11). В группе метформин + сибутрамин снижение веса на 5 % отмечено у 48 % пациентов (на метформине — 12 %) и более чем на 10 % — у 14 % пациентов (на метформине такие пациенты отсутствовали) [1].

Следует отметить, что положительное влияние сибутрамина на МТ пациента и показатели липидного обмена сохраняются и при его прерывистом назначении, что существенно снижает затраты на проводимое лечение [73].

Еще одной важной вехой в разработке дифференцированного применения препаратов для снижения веса стала публикация (*Br Med J, published early online 15 November 2007; doi:10.1136/*

bmj.39385.413113.25) результатов мета-анализа 30 РКИ по эффективности препаратов для снижения веса длительностью 1–4 года: 16 — по орлистату (n=10631), 10 — по сибутрамину (n=2623) и 4 — по римонабанту (n=6365). Мета-анализ включал в себя 14 “новых” и 16 “старых” исследований. Было показано, что препараты снижают вес в сравнении с плацебо следующим образом:

- орлистат — на 2,9 кг (95 % доверительный интервал (ДИ); 2,5 кг — 3,2 кг);
- сибутрамин — на 4,2 кг (95 % ДИ; 3,6 кг — 4,7 кг);
- римонабант — на 4,7 кг (95 % ДИ; 4,1 кг — 5,3 кг).

При этом орлистат снижает ОХС, ЛНП, ЛВП, АД, глюкозу крови; сибутрамин снижает ОХС и ТГ, римонабант снижает ОХС, ТГ, АД, глюкозу крови и повышает ЛВП у пациентов с СД. Эти данные позволяют сделать два важных вывода. Во-первых, сибутрамин и римонабант обеспечивают в 1,5–2 раза большее снижение веса, чем орлистат; во-вторых, каждый из сравниваемых препаратов по разному влияет на липидный спектр крови.

Таким образом, в настоящее время практический врач в России имеет как минимум два препарата — орлистат и сибутрамин для ведения пациентов с ожирением и АГ. Их дифференцированному назначению могут помочь следующие простые практические рекомендации:

Меридиа® используется у пациентов, которым трудно постоянно ограничивать себя, пациентов, которые в принципе “любят поесть”. Это те больные, которые предпринимали неоднократные попытки похудеть, но не могли длительно ограничивать себя в еде;

Орлистат применяется у тех, кто предпочитает есть жирную пищу, т. к. при переедании углеводов (сладкое, выпечка) он неэффективен.

Преимуществом сибутрамина является отсутствие неприятных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могут снижать качество жизни и приверженность лечению.

Литература

1. A randomised trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 125–31.
2. Acheson KJ, Ravussin E, Wahren J, Jequier E. Thermic effect of glucose in man: obligatory and facultative thermogenesis. *J Clin Invest* 1984; 74: 1572–80.
3. Aronne LJ, Mackintosh R, Rosenbaum M, et al. Autonomic nervous system activity in weight gain and weight loss. *Am J Physiol* 1995; 269: R222–5.
4. Astrup A, Bulow J, Christensen NJ, et al. Facultative thermogenesis induced by carbohydrate: a skeletal muscle component mediated by epinephrine. *Am J Physiol* 1986; 250: E226–9.
5. Astrup A, Bulow J, Madsen J, Christensen NJ. Contribution of BAT and skeletal muscle to thermogenesis induced by ephedrine in man. *Am J Physiol* 1985; 248: E507–15.
6. Berchtold P, Sims EAH, Horton ES, Berger M. Obesity and hypertension: epidemiology, mechanisms, treatment. *Biomed Pharmacother* 1983; 37: 251–8.
7. Berglund A, Andersson OK, Berglund G, Fagerberg B. Antihypertensive effect of diet compared with drug treatment in obese men with mild hypertension. *BMJ* 1989; 299: 480–5.
8. Blaak EE, Saris WHM, van Baak MA. Adrenoceptor subtypes mediating catecholamine-induced thermogenesis in man. *Int J Obes* 1993; 17(Suppl 3): S78–81.
9. Blaak EE, van Baak MA, Kempen KPG, Saris WHM. Role of α - and β -adrenoceptors in sympathetically mediated thermogenesis. *Am J Physiol* 1993; 264: E11–7.
10. Black HR. Nonpharmacologic therapy for hypertension. *Am J Med* 1979; 66: 837–42.
11. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res* 1995; 3 (Suppl 2): 211S–6.
12. Brand MB, Mulrow CD, Chiquette E, et al. Weight-reduction through dieting for control of hypertension in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998; Issue 4.
13. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, et al. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int* 1982; 21: 371–8.
14. Dahl LK, Silver L, Christie RW. The role of salt in the fall of blood pressure accompanying reduction in obesity. *N Engl J Med* 1958; 258: 1186–92.
15. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 43–53.
16. Ditschuneit HH, Frier HI, Flechtner-Mors M. Lipoprotein responses to weight loss and weight maintenance in high-risk obese subjects. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 264–70.
17. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med* 1998; 20: 441–8.
18. Elmer PJ, Grimm R Jr, Laing B, et al. Lifestyle intervention: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prevent Med* 1995; 24: 378–88.
19. Engeli S, Bohnke J, Gorzelnik K et al. Weight loss and the renin–angiotensin–aldosterone system. *Hypertension* 2005; 45: 356–62.
20. Fagerberg B, Andersson OK, Isaksson B, Bjorntorp P. Blood pressure control during weight reduction in obese hypertensive men: separate effects of sodium and energy restriction. *Br Med J [Clin Res]* 1984; 288: II-4.
21. Buclin S, Ybarra J, Toti F, et al. New interdisciplinary cognitive-behavioural-nutritional approach to obesity treatment: a 5-year follow-up study. *Eating Weight Disord* 2004; 9: 24–8.
22. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97: 2037–42.
23. Han TS, Williams K, Sattar N, et al. Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res* 2002; 10: 923–31.
24. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, et al. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Intern J obesity* 1999; 23(10): 1016–24.
25. Hauner H, Meier M, Wendlad G, et al. for the S.A.T. Study Group. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: the S.A.T. Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 201–7.
26. James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2119.
27. James WPT. The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7(Suppl L): L44–8.
28. Jeffery RW, Folsom AR, Leupker RV, et al. Prevalence of over weight and weight loss behavior in a metropolitan adult population: the Minnesota Heart Survey experience. *Am J Public Health* 1984; 74: 349–52.
29. Julius S, Jamerson K, Mejia A, et al. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk: Tecumseh Blood Pressure Study. *JAMA* 1990; 264: 354–8.
30. Julius S, Krause L, Schork N, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9: 77–84.
31. Kaplan N. Non drug treatment of hypertension. *Ann Int Med* 1985; 102: 359–73.

32. Sjoström L, Peltonem M, Sjoström CD. Blood pressure and pulse pressure during long-term weight loss in the obese: the Swedish Obese Subjects (SOS) Intervention Study. *Obes Res* 2001; 9(3): 188–95.
33. Landsberg L, Saville ME, Young JB. Sympathoadrenal system and regulation of thermogenesis. *Am J Physiol* 1984; 247: E181–9.
34. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986; 61: 1081–90.
35. Lasser VI, Raczynski JM, Stevens VJ, et al: Trials of hypertension prevention, phase II: structure and content of the weight loss and dietary sodium reduction interventions: Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 156–64.
36. Liu Y-L, Toubro S, Astrup A, Stock MJ. Contribution of α 3-adrenoceptor activation to epinephrine-induced thermogenesis in humans. *Int J Obes* 1995; 19: 678–85.
37. Macdonald IA, Bennett T, Fellows IW. Catecholamines and the control of metabolism in man. *Clin Sci* 1985; 68: 613–9.
38. MacMahon S, Cutler J, Brittain E, Higgins M. Obesity and hypertension: epidemiological and clinical issues. *Eur Heart J* 1987; 8(Suppl B): 57–70.
39. MacMahon SW, Blackett RB, MacDonald GJ, Hall W. Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women: the National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study. *J Hypertension* 1984; 2: 85–91.
40. MacMahon SW, MacDonald GJ, Bernstein L, et al. Comparison of weight reduction with metoprolol in treatment of young overweight patients. *Lancet* 1985; 1: 1233–6.
41. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2185–91.
42. Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obes Res* 2000; 8: 270–8.
43. Nangaku M, Izuhara Y, Usuda N, et al. In a type 2 diabetic nephropathy rat model, the improvement of obesity by a low calorie diet reduces oxidative/carbonyl stress and prevents diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2661–9.
44. Narkiewicz K, Somers VK, Mos L, et al. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 245–9.
45. O'Dea K, Esler M, Leonard P, et al. Noradrenaline turnover during under- and over-eating in normal weight subjects. *Metab Clin Exp* 1982; 31: 896–9.
46. Palatini P, Vriz O, Nesbitt S, et al. Parental hyperdynamic circulation predicts insulin resistance in offspring: the Tecumseh Offspring Study. *Hypertension* 1999; 33: 769–74.
47. Paolisso G, Manzella D, Ferrara N, et al. Glucose ingestion affects cardiac ANS in healthy subjects with different amounts of body fat. *Am J Physiol* 1997; 273: E471–8.
48. Poehlman ET, Gardner AW, Goran MI, et al. Sympathetic nervous system activity, body fatness, and body fat distribution in younger and older males. *J Appl Physiol* 1995; 78: 802–6.
49. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympatho- adrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–81.
50. Reisin E, Abel R, Modan M, et al. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978; 298: 1–6.
51. Reisin E, Frohlich ED, Messerli FH, et al. Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 98: 315–9.
52. Rosenbaum M, Leibel RJ, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 396–407. (Correction 1998; 338: 555.).
53. Rossner S, Sjoström L, Noack R, et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res* 2000; 49–61.
54. Scherrer U, Randin D, Tappy L, et al. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation* 1994; 89: 2634–40.
55. Schwartz RS, Jaeger LF, Silberstein S, Veith RC. Sympathetic nervous system activity and the thermic effect of feeding in man. *Int J Obes* 1987; 11: 141–9.
56. Shechter M, Beigel R, Freimark D, et al. Short-term sibutramine therapy is associated with weight loss and improved endothelial function in obese patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1650–3.
57. Simonsen L, Bulow J, Madsen J, Christensen NJ. Thermogenic response to epinephrine in the forearm and abdominal subcutaneous adipose tissue. *Am J Physiol* 1992; 263: E850–5.
58. Simonsen L, Stallknecht B, Bulow J. Contribution of skeletal muscle and adipose tissue to adrenaline-induced thermogenesis in man. *Int J Obes* 1993; 17(Suppl 3): S47–51.
59. Sibutramin Clinical Summary Nov 2000-Abbot/Knoll data on file.
60. Staessen J, Fagard R, Amery A. The relationship between body weight and blood pressure. *J Hum Hypertens* 1988; 2: 207–17.
61. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1–11.

62. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, Phase II. Arch Int Med 1997; 157: 657–67.
63. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr 2004; 92(3): 347–55.
64. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomised trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N Engl J Med 2005; 353: 2111–20.
65. Wassertheil-Smoller S, Blafox D, Oberman AS, et al. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study. Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. Arch Int Med 1992; 152: 131–6.
66. Welle S, Schwartz RG, Statt M. Reduced metabolic rate during α -adrenergic blockade in humans. Metabolism 1991; 40: 619–22.
67. Wheelton NM, McDevitt DG, Lipworth BJ. Do α 3-adrenoceptors mediate metabolic responses to isoprenaline? Q J Med 1993; 86: 595–600.
68. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. A randomized controlled Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). JAMA 1998; 279: 839–46.
69. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical. JAMA 1997; 277: 1624–32.
70. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 1999; 159: 1104.
71. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, et al. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. Arch Intern Med 1987; 147: 1749–53.
72. Wing RR, Jeffery RW. Outpatient treatments of obesity: a comparison of methodology and clinical results. Int J Obesity 1979; 3: 261–79.
73. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 286: 1331.
74. Young JB, Landsberg L. Stimulation of the sympathetic nervous system during sucrose feeding. Nature 1977; 269: 615–7.
75. Young JB, Landsberg L. Suppression of sympathetic nervous system during fasting. Science 1977; 196: 1473–5.
76. ZannadF, Gille B, Grentzinger A, et al. Effects of sibutramine on ventricular dimensions and heart valves in obese patients during weight reduction. Am Heart J 2002; 144(3): 508–15.
77. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. J Hypertens 1998; 16: 2013–7.
78. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. Circulation 2002; 105: 804–9.
79. Zurlo F, Larson K, Bogardus C, Revussin E. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. J Clin Invest 1990; 86: 1423–7.
80. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1992; 56(2): 320–8.
81. Sjustrum L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004; 351(26): 2683–93.

Поступила 04/06–2008