



Использование комплексной терапии в ведении метаболического синдрома

Недогода С.В. • Барыкина И.Н. • Саласюк А.С. • Хрипаева В.Ю. • Смирнова В.О.

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, 1, Российская Федерация. Тел.: +7 (8442) 97 42 51. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Саласюк Алла Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Хрипаева Виктория Юрьевна – аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Смирнова Виктория Олеговна – аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. Метаболический синдром (МС) – совокупность гормональных и метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность. Он ассоциируется с высоким риском развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Для снижения этого риска рекомендовано воздействие на ключевой патогенетический фактор МС – абдоминальное ожирение. Однако традиционные немедикаментозные методы лечения (изменение образа жизни и диета), а также фармакотерапия метформинном часто не приводят к выраженному и устойчивому уменьшению массы тела. В этой связи перспективным представляется использование центрального препарата для лечения ожирения – сибутрамина – в сочетании с диетой и физической активностью. Будучи селективным ингибитором обратного захвата нейромедиаторов серотонина и норадреналина, препарат способствует снижению аппетита и уменьшению массы тела.

Цель – сравнить эффективность только немедикаментозной терапии с немедикаментозной терапией в сочетании с монотерапией метформинном, а также с немедикаментозной терапией в сочетании с комбинированной терапией метформинном и сибутраминном в отношении антропометрических и метаболических параметров у пациентов с МС.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в 3 параллельных группах. Шестьдесят пациентов (средний возраст $45,4 \pm 7,5$ года) с МС в соответствии с критериями IDF 2005 г. были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 3 группы. В течение 24 недель пациенты 1-й группы ($n=20$) получали монотерапию метформинном, 2-й ($n=20$) – комбинированную терапию Редуксином (сибутрамин и микрокристаллическая целлюлоза) и метформинном; пациенты

из 3-й – контрольной – группы ($n=20$) придерживались рекомендаций по изменению образа жизни. Группы были сопоставимы по исходным клинико-демографическим характеристикам. Все пациенты получили инструкции относительно диеты, физической активности и изменения образа жизни. До лечения и через 4, 12 и 24 недели терапии исследовали антропометрические и метаболические параметры.

Результаты. В группе комбинированной терапии сибутраминном и метформинном получен максимальный средний процент снижения массы тела, уменьшения индекса массы тела и окружности талии. На фоне комбинированной терапии окружность талии уменьшилась на $2,3 \pm 0,57$ см ($p < 0,05$), соотношение окружности талии к окружности бедер – на 2,72% ($p < 0,05$).

В обеих группах медикаментозной терапии активность сывороточной аланинаминотрансферазы значительно снизилась (на 27,5% в 1-й группе и на 28,07% во 2-й, $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями), что указывает на улучшение функционального состояния печени у больных с МС. К 24-й неделе в обеих группах медикаментозной терапии наблюдалось клинически значимое улучшение липидного профиля. Во 2-й группе по сравнению с 1-й отмечено наиболее выраженное снижение уровня триглицеридов: на 24,5% против 11,2% ($p < 0,05$). Серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратами, в ходе исследования не было.

Заключение. Сочетание Редуксина и метформина эффективно, безопасно и хорошо переносится в ходе коррекции избыточной массы тела у пациентов с МС при неэффективности монотерапии метформинном.

Ключевые слова: метформин, сибутрамин, метаболический синдром, ожирение, индекс массы тела, сердечно-сосудистый риск.

¹ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, 1, Российская Федерация

В клинической практике врачей разных специальностей часто встречается метаболический синдром, представляющий собой совокупность гормональных и метаболических нарушений, которые объединяет общий патофизиологический механизм – инсулинорезистентность. Медико-социальная значимость метаболического синдрома обусловлена прежде всего ассоциированным с этим состоянием повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии, нарушений углеводного обмена, заболеваний репродуктивной сферы. Согласно критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), вне зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности центральным звеном в развитии метаболического синдрома является абдоминальное ожирение. Поскольку именно абдоминальное ожирение определяет как возникновение и прогрессирование метаболического синдрома, так и развитие его осложнений, оно признано маркером метаболического синдрома и самостоятельным фактором риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

В мире ожирением или избыточным весом страдают до 69% взрослого населения [1]. Данные о распространенности избыточной массы тела и ожирения в России весьма многочисленны, однако ученые нередко расходятся в своих оценках [2, 3, 4], что обусловлено возрастными и территориальными особенностями обследованных групп, использованием разных методов сбора данных и критериев диагностики. Все это затрудняет сравнение результатов российских исследований между собой и с таковыми зарубежными авторами. Недавно С.Г. Рудневым и соавт. (2014) была проведена оценка распространенности ожирения и избыточной массы тела среди населения России в зависимости от возраста и пола по критериям Всемирной организации здравоохранения. На основе анализа и обработки первичных данных биоимпедансного обследования 2 092 695 человек в 484 центрах здоровья в 2010–2012 гг. установлено: стандартизованная частота встречаемости ожирения у детей и подростков 5–17 лет составила 6,8% для лиц мужского и 5,3% – женского пола, а у взрослых – 21,9 и 29,7% соответственно [5]. Частота ожирения в 2010–2013 гг. сопоставима с данными за 2008 г., что говорит о тенденции замедления роста этого показателя или даже его стабилизации [6].

Тем не менее сегодня в нашей стране почти половина взрослого населения имеют индекс массы тела (ИМТ) выше 27 кг/м². Избыточный вес

и ожирение наряду с серьезными последствиями для здоровья граждан являются существенным бременем для системы здравоохранения в целом. Так, по сравнению с лицами с нормальным ИМТ для больных ожирением стационарные расходы выше на 46%, амбулаторные затраты и расходы на посещения врачей – на 27%, на рецептурные лекарственные препараты – на 80% [7].

Проблему ожирения нельзя решить без внедрения программ здорового образа жизни и специальной медикаментозной терапии, влияющей на непосредственную причину метаболического синдрома. А значит, терапия, направленная на уменьшение массы тела, является ключевым фактором коррекции метаболического синдрома и профилактики развития тяжелых неинфекционных заболеваний [8, 9]. Речь идет о целом комплексе мероприятий, направленных на снижение и поддержание массы тела [10]. Создать отрицательный энергетический баланс и, как следствие, снизить массу тела позволяют соблюдение гипокалорийной диеты и увеличение физических нагрузок. Хотя причины возникшей в последние десятилетия эпидемии ожирения не ясны, известно, что на увеличение массы тела в первую очередь влияет состав употребляемых в пищу продуктов [11]. Согласно данным литературы, практически у всех больных ожирением в той или иной степени выражены различные нарушения пищевого поведения, что затрудняет соблюдение ими диетических рекомендаций и снижает эффективность проводимого лечения [12, 13]. В тех случаях когда немедикаментозные средства не позволяют достичь желаемого результата, рекомендована лекарственная терапия, которую необходимо сочетать с диетотерапией и дозированными физическими нагрузками.

Исходя из вышесказанного, представляется обоснованным назначение пациентам с ожирением препаратов, способствующих нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов. Главными задачами лечения ожирения являются снижение массы тела более чем на 5% от исходного значения, коррекция жирового, углеводного обменов и оптимизация уровня артериального давления (АД). При этом следует понимать, что терапия ожирения, как и любого хронического заболевания, – процесс пожизненный, и только совместными усилиями врача и пациента можно добиться положительного результата, причем основная ответственность за лечение возлагается на самого больного.

Препарат Редуксин® (сIBUTРАМИН и МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА) компании



ООО «ПРОМОМЕД РУС» (Россия) является селективным ингибитором обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина – в сигналах центральной нервной системы. Сибутрамин обладает двойным эффектом: с одной стороны, за счет активации серотонинергических систем он уменьшает количество потребляемой пищи (усиливает и удлиняет чувство насыщения), снимает пищевую зависимость, то есть способствует нормализации пищевого поведения [14]; с другой стороны, стимулируя норадренергические системы, сибутрамин ведет к усилению термогенеза и тем самым увеличивает энергозатраты организма. Таким образом, применение сибутрамина у пациентов с ожирением способствует выработке правильного пищевого режима и уменьшению массы тела. Микрористаллическая целлюлоза является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и характеризуется неспецифическим дезинтоксикационным действием.

Для изучения эффективности препарата Редуксин® в коррекции метаболического синдрома нами проведено исследование, в котором оценивалось влияние постепенного снижения массы тела и действия сибутрамина на метаболические показатели у больных с метаболическим синдромом.

Материал и методы

В исследование были включены 60 человек (39 женщин и 21 мужчина; средний возраст – $45,4 \pm 7,5$ года), у которых был выявлен метаболический синдром согласно критериям IDF 2005 г. Средний показатель ИМТ составил $33,46 \pm 4,54$ кг/м².

Дизайн исследования – открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах для изучения эффективности различных режимов терапии больных с метаболическим синдромом.

Пациент включался в исследование при соблюдении правил надлежащей клинической практики (Good clinical practice – GCP), при условии подписания информированного согласия, соответствия критериям включения и несоответствия критериям исключения. Критериями включения пациентов в исследование были верифицированный диагноз метаболического синдрома (IDF 2005 г.), ИМТ ≥ 30 кг/м². Критериями исключения были наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к препаратам исследования; возраст до 18 лет и старше 65 лет; наличие органических причин ожирения (например, гипотиреоз); серьезные нарушения питания (нервная анорексия или нервная булимия);

психические заболевания; синдром Жиля де ля Туретта (генерализованные тики); одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы или их применение в течение 2 недель до приема препарата Редуксин® и 2 недель после окончания его приема; прием других препаратов, действующих на центральную нервную систему, ингибирующих обратный захват серотонина (например, антидепрессанты), нейролептиков, снотворных препаратов, содержащих триптофан, а также других препаратов центрального действия для снижения массы тела или для лечения психических расстройств; тяжелые нарушения функции печени и/или почек; неконтролируемая артериальная гипертония (АД выше 145/90 мм рт. ст.); сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия); хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзионные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); острые состояния (инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства); клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на комплаентность или на выживаемость пациента в ближайшее время (злокачественные новообразования, тяжелые хронические заболевания, психические заболевания, алкоголизм, наркомания); беременность и период кормления грудью; неспособность понять суть программы исследования.

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Редуксин®, лечение препаратом не проводилось, если у пациента АД дважды при повторных измерениях превышало 145/90 мм рт. ст.

Всем включенным в исследование пациентам назначали гипокалорийную диету. Расчет индивидуальной калорийности суточного рациона проводили по специальной формуле с учетом пола, возраста и уровня физической активности; средние значения составили 1200–1800 ккал/сут. Потребление жира не превышало 25–30% от суточной нормы калорий, в рационе доля быстроусвояемых углеводов сокращалась, а продуктов с высоким содержанием клетчатки – увеличивалась. Рекомендовали также увеличение физической активности (ходьба по 30–45 минут 4–5 раз в неделю).

Участники исследования (n=60) были рандомизированно распределены «методом конвертов» 1:1:1 в 3 группы. В течение 24 недель они получали

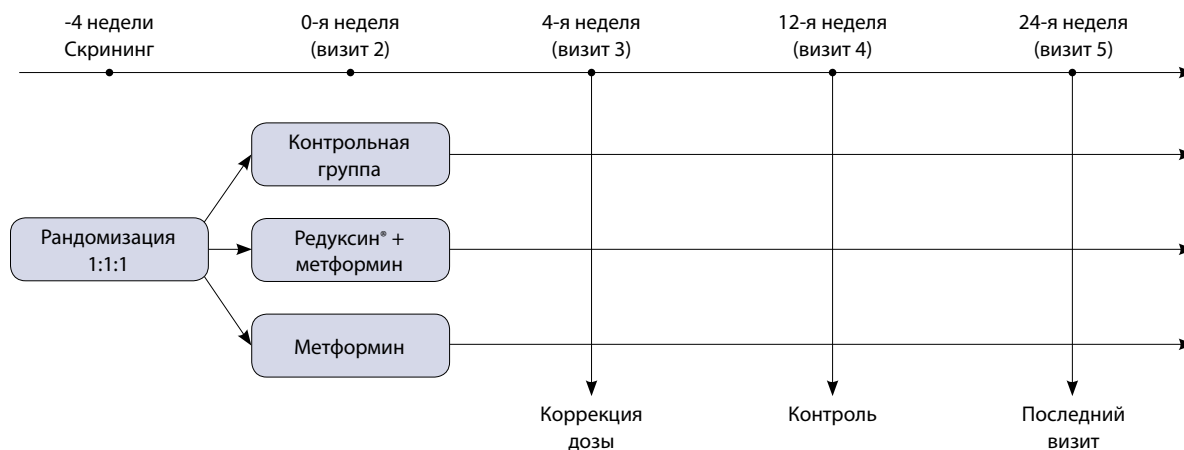


Рис. 1. Дизайн исследования

монотерапию метформинном (группа 1) или комбинацию сибутрамина и метформина (группа 2), либо придерживались только рекомендаций по изменению образа жизни (группа 3) (рис. 1).

Пациентам группы 1 (20 человек, средний возраст $44,8 \pm 4,3$ года) в 1-ю неделю исследования был назначен метформин 1000 мг (препарат Глюкофаж®, Merck Sante, Франция) 1 раз в сутки (1 таблетка во время ужина). Со 2-й недели и до конца исследования пациенты группы 1 принимали метформин в суточной дозе 2000 мг (1 таблетка во время завтрака и 1 таблетка во время ужина).

Больные из группы 2 (20 человек, средний возраст $46,14 \pm 11,9$ года) в дополнение к терапии метформинном по той же схеме, что и в группе 1, получали сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу (препарат Редуксин®, компания ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в начальной дозе 10 мг/сут. В тех случаях когда после 1-го месяца лечения уменьшение массы тела было менее 2 кг, дозу препарата увеличивали до 15 мг/сут.

Пациенты, у которых коррекцию метаболического синдрома проводили путем изменения

образа жизни (20 человек, средний возраст $45,3 \pm 6,4$ года), составили группу контроля.

Все участники исследования получили инструкции относительно диеты, физической активности и изменения образа жизни. До лечения и спустя 24 недели терапии у всех участников исследования определяли антропометрические и метаболические параметры. План обследования включал:

1. Клинический осмотр с оценкой антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ), измерением АД (аппарат OMRON 750 IT), определением количества жировых отложений методом биоэлектрического импеданса (жироанализатор OMRON BF 508-E). Ежемесячно проводили электрокардиографию (ЭКГ).

2. Оценку пищевого поведения с помощью анализа пищевых дневников.

3. Биохимический анализ крови с оценкой состояния липидного обмена (холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП)) и углеводного обмена (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия), уровня

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп исследования

Параметр	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
Возраст, годы	$44,8 \pm 4,3$	$46,14 \pm 11,9$	$45,3 \pm 6,4$
ОТ, см	$105,6 \pm 18,86$	$110,37 \pm 12,74$	$106,77 \pm 8,80$
ИМТ, кг/м ²	$33,78 \pm 4,45$	$34,61 \pm 3,3$	$32,43 \pm 2,98$
% жировой массы	$34,85 \pm 6,75$	$35,48 \pm 5,63$	$36,56 \pm 5,27$
ОТ/ОБ	$1,06 \pm 0,07$	$1,03 \pm 0,06$	$1,05 \pm 0,08$

ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – соотношение окружности талии и окружности бедер

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)



мочевой кислоты, печеночных трансаминаз, креатинина (биохимический анализатор Hitachi 912, использовали стандартные наборы фирмы Roche, Швейцария). Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) рассчитывались по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л (400 мг/дл): $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХ} - \{\text{ХС-ЛПВП} + (\text{ТГ} / 2,2)\}$ в ммоль/л.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программного пакета Statistica SPSS 12.0 для Windows. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали метод χ^2 . При проверке гипотез за критический уровень значимости p принято значение 0,05. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики, положительное заключение этической экспертизы принято на заседании Комиссии по экспертизе клинических исследований Регионального исследовательского этического комитета.

Результаты и обсуждение

После рандомизации группы оказались сопоставимыми по полу, возрасту, ИМТ (табл. 1). Исследование завершили 60 пациентов, соответственно, статистической обработке были подвергнуты данные 60 пациентов.

У всех участников исследования проведен анализ наследственной предрасположенности, учитывались родственники 1-й степени родства. Наследственную предрасположенность к ожирению имели 58% пациентов, к нарушениям углеводного обмена – 12%; сведениями о наличии дислипидемии у своих родственников больные не располагали.

Более половины ($n = 32$, 53%) пациентов с метаболическим синдромом имели сопутствующие заболевания – в основном болезни органов дыхания, пищеварения, мочеполовой и костно-мышечной систем. При анализе аддиктивного поведения пациентов выявлено, что 67% из них курят, среднее количество выкуриваемых сигарет составляет 11 штук в сутки. Ни один участник исследования в течение 24-недельного периода не превышал рекомендуемый лимит употребления алкоголя (не более 21 единицы этанола в неделю).

До начала исследования нарушения пищевого режима отмечены у всех пациентов. Анализ дневников питания показал: суточная калорийность была превышена на 30–100%, потребление жиров

составляло 40–50% от суточного рациона (в основном за счет продуктов, содержащих скрытые жиры), у многих в питании преобладали легкоусвояемые углеводы. Более чем $\frac{2}{3}$ (69%) пациентов пропускали завтрак, принимали пищу только 2 раза в день – в обед и в ужин, причем у подавляющего большинства ($n = 56$, 94%) вечерний прием пищи был самым обильным. Многие ($n = 32$, 54%) вводили в свой пищевой режим перекусы, однако чаще всего высококалорийными продуктами – снеками, орехами, шоколадом.

На фоне терапии у всех пациентов отмечалось уменьшение массы тела. При этом снижение более чем на 5% от исходного значения было достигнуто у 25% больных в группе 2, у 10% – в группе 1 и у 8,7% – в группе контроля.

Динамика антропометрических показателей отображена на рис. 2. В группе, принимавшей комбинированную терапию сибутрамином и метформином, через 6 месяцев терапии масса тела уменьшилась в среднем на $7,35 \pm 0,65$ кг (7,6%, $p < 0,05$). У 3 (14%) пациентов в течение 1-го месяца лечения снижение массы тела не превышало 2 кг, в связи с чем доза препарата была увеличена до 15 мг/сут. В группе 1 и контрольной группе уменьшение массы тела составило 3,08 и 2,12% соответственно, но различия не достигли уровня статистической значимости.

Во всех группах снижение массы тела сопровождалось уменьшением ОТ и ОБ. Изменение показателя ОТ представляется нам важным критерием эффективности терапии, так как показано, что ОТ – лучший индикатор сердечно-сосудистого и метаболического риска, чем ИМТ [15]. В группе 1 ОТ уменьшилась в среднем на $5,5 \pm 0,65$ см ($p < 0,05$), ОБ – на $3,3 \pm 0,37$ см ($p < 0,05$), в группе 2 – на $2,3 \pm 0,57$ см ($p < 0,05$) и $1,1 \pm 0,66$ см

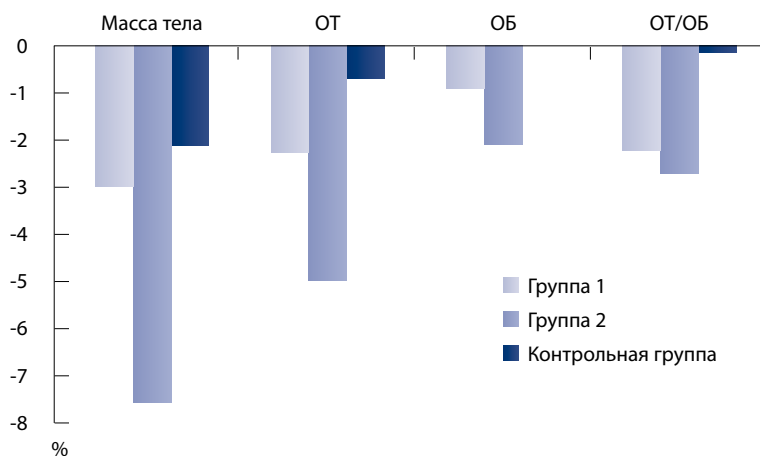


Рис. 2. Динамика антропометрических показателей через 24 недели терапии; ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер

**Таблица 2.** Динамика биохимических показателей крови через 24 недели терапии

Показатель	Группа 1		Группа 2		Контрольная группа	
	исходно / через 24 недели	%	исходно / через 24 недели	%	исходно / через 24 недели	%
АЛТ, Ед/л	53,70 ± 32,90 / 38,93 ± 18,29	-27,51*	48,34 ± 20,44 / 34,77 ± 15,21	-28,07*	51,34 ± 10,44 / 48,93 ± 8,29	-7,70
АСТ, Ед/л	29,05 ± 8,51 / 28,59 ± 5,93	-1,59	28,46 ± 4,23 / 28,02 ± 6,01	-1,5	28,25 ± 4,23 / 27,59 ± 7,93	-2,35
Мочевая кислота, ммоль/л	329,75 ± 87,18 / 318,38 ± 40,07	-3,45	359,25 ± 32,91 / 348,28 ± 34,96	-3,05	349,25 ± 23,91 / 338,38 ± 20,77	-0,28
ЛПНП, ммоль/л	3,09 ± 1,38 / 3,06 ± 0,61	-1,03*	3,15 ± 1,08 / 3,06 ± 0,68	-2,98*	2,96 ± 1,12 / 2,94 ± 0,67	-0,7
ЛПВП, ммоль/л	0,83 ± 0,40 / 0,94 ± 0,13	13,48*	0,84 ± 0,68 / 0,96 ± 0,13	14,52*	0,90 ± 0,18 / 0,96 ± 0,12	6,7
ТГ, ммоль/л	2,21 ± 1,67 / 1,96 ± 0,64	-11,20* [†]	2,55 ± 0,95 / 1,92 ± 0,51	-24,50* [†]	2,54 ± 0,46 / 2,41 ± 0,36	-5,1*
ОХ, ммоль/л	4,92 ± 1,79 / 4,79 ± 0,62	-2,67*	5,12 ± 0,77 / 4,89 ± 0,62	-4,52*	4,98 ± 0,77 / 4,93 ± 0,52	-1,20
Глюкоза крови, ммоль/л	5,37 ± 3,29 / 5,21 ± 0,75	-3,03*	5,47 ± 3,11 / 5,21 ± 0,75	-4,80*	4,47 ± 1,11 / 4,62 ± 0,75	3,37

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, ОХ – общий холестерин

Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

* $p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями

[†] $p < 0,05$ при сравнении групп между собой

($p < 0,05$) соответственно. В группе контроля ОТ уменьшилась в среднем на $0,7 \pm 0,15$ см ($p < 0,05$), ОБ достоверно не изменилась. При этом во всех группах отмечено значительное ($p < 0,05$) уменьшение индекса ОТ/ОБ. В группах 1 и 2 снижение этого параметра было приблизительно одинаковым – 2,23 и 2,72% соответственно, в группе контроля оно не было статистически достоверным.

При анализе данных импедансометрии выявлено статистически значимое снижение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на фоне комбинированной терапии сибутрамином и метформином – 7,08% ($p < 0,05$), в группах монотерапии метформином и изменения образа жизни уменьшение этого показателя было незначительным и не достигло уровня статистической значимости.

Пациенты группы 2 отметили положительное влияние сибутрамина на пищевое поведение. По их мнению, это способствовало тщательному следованию диетическим рекомендациям. Так, 16 (78%) пациентов согласились с утверждением, что при назначении сибутрамина значимо сократились объемы потребляемой пищи и частота эпизодов компульсивного переедания. Это позволило не только снизить калораж питания, но и в большей степени, чем пациентам групп контроля и приема метформина, нормализовать пищевой режим.

Через 24 недели лечения наряду с улучшением антропометрических показателей отмечены

положительные изменения метаболических параметров (табл. 2). Во всех группах исследования улучшились показатели липидного спектра крови, уменьшилась или нормализовалась активность аминотрансфераз сыворотки крови. На фоне терапии не зарегистрировано ни одного случая даже кратковременного повышения уровня аминотрансфераз. В группе приема метформина показатели активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови снизились на 27,5%, что свидетельствует об улучшении функционального состояния печени у пациентов с метаболическим синдромом. В группе комбинированной терапии метформином и сибутрамином снижение АЛТ составило 28,07% и статистически достоверно не отличалось от такового в группе монотерапии метформином. Это позволяет сделать вывод о самостоятельном влиянии метформина на данный показатель.

Исходно у пациентов трех групп исследования показатели липидного спектра достоверно не различались между собой ($p > 0,05$), однако к концу 24-й недели у всех пациентов групп активной терапии отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина крови, ТГ и ЛПНП, при этом достоверных различий между группами не получено. В группе 2 выявлено более выраженное снижение уровня ТГ по сравнению с группой 1, что, на наш взгляд, служит проявлением воздействия терапии сибутрамином на

**Таблица 3.** Динамика показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений через 24 недели терапии

Показатель	Исходно / через 24 недели		
	Группа 1	Группа 2	Контрольная группа
САД, мм рт. ст.	137,0±6,4/129,8±4,49	131,86±8,38/128,7±6,26	132,67±4,16/128,67±2,3
ДАД, мм рт. ст.	86,38±4,3/87,03±5,78	81,8±7,4/82,95±4,4	82,33±2,08/81,88±4,6
ЧСС, уд/мин	76,8±8,0/70,6±8,8	77,05±8,97/76,43±7,63	77,3±6,1/76,1±5,03

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений
Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

пищевое поведение. При исследовании уровня ЛПВП явной положительной динамики не наблюдалось, тем не менее прослеживалась тенденция к повышению уровня ЛПВП, связанная с проводимым лечением. Как видно из данных табл. 3, обе группы активной терапии статистически различались по уровню ЛПВП до и после лечения ($p=0,02$), но клинически это было мало выражено. Межгруппового различия по динамике данного показателя выявлено не было. В группе контроля из всех метаболических показателей значимое снижение отмечено только в отношении уровня ТГ.

При исследовании гликемии натощак в группах 1 и 2 наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы ($p < 0,05$); межгруппового различия не отмечено. При оценке влияния изучаемых режимов терапии на уровень мочевой кислоты статистически значимых изменений не выявлено.

На фоне медикаментозного лечения у пациентов с метаболическим синдромом уменьшился уровень систолического АД на 5,3% в группе 1, на 2,4% в группе 2 и на 3% в контрольной группе; $p < 0,05$ для всех групп (см. табл. 3). Это свидетельствует о том, что уменьшение инсулинорезистентности при метаболическом синдроме позволяет добиться снижения уровня АД за счет снижения гиперактивации симпат-адреналовой системы и других вовлеченных механизмов взаимовлияния этих патологических состояний. За время лечения уровень диастолического АД существенно не изменился. Кризоподобные гипертонические реакции на эмоциональные и физические нагрузки отсутствовали. Частота сердечных сокращений значимо не изменилась, однако в группе 1 ее снижение хотя и не достигло уровня статистической значимости, в среднем составило 8,01%, что подтверждает гипотезу об активной вовлеченности симпат-адреналовой системы в патогенетический процесс.

Результаты нашего исследования показали: применение в течение 6 месяцев сибутрамина в дозе 10 или 15 мг/сут в дополнение к классической терапии больных с метаболическим синдромом (немедикаментозные методы, прием метформина) привело к эффективному снижению массы тела и улучшению метаболических и гемодинамических показателей.

Частота побочных эффектов в обеих группах медикаментозной терапии была сопоставимой. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта возникали в среднем у 5–6% пациентов в группах активной терапии (межгрупповых различий не зарегистрировано). Клинически значимых изменений на ЭКГ не было выявлено ни у одного пациента.

Полученные нами данные согласуются с результатами 12- и 24-недельных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований эффективности сибутрамина, в которых было продемонстрировано положительное влияние препарата на динамику антропометрических, метаболических параметров у пациентов с ожирением [16, 17].

В нашем исследовании добавление сибутрамина к терапии метформином в сочетании с диетотерапией и повышением физической активности сопровождается значительным уменьшением ОТ, снижением уровня ТГ, ЛПНП и повышением ЛПВП, что существенно снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ данных 5 клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности длительного лечения сибутрамином у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, показал, что у 58% пациентов, получавших препарат в течение 1 года, исчезли признаки метаболического синдрома [18].

При метаболическом синдроме в сочетании с артериальной гипертензией сибутрамин может дополнительно способствовать снижению АД,



что связано с эффективным уменьшением массы тела и центральным клонидинподобным эффектом препарата [19, 20]. Результаты крупного международного рандомизированного исследования SCOUT (Sibutramine cardiovascular outcomes trial), включившего 10 744 больных с избыточной массой тела или ожирением и с высоким сердечно-сосудистым риском, показал, что на фоне терапии сибутрамином риск развития ишемической болезни сердца у таких пациентов снижается на 10% [21].

Таким образом, у больных с метаболическим синдромом рациональная фармакотерапия сибутрамином (при условии проведения с учетом показаний и противопоказаний под постоянным врачебным контролем) в сочетании с классическими

методами (изменение образа жизни, диетотерапия, терапия метформинем) приводит к эффективной коррекции этого состояния.

Выводы

1. Применение сибутрамина в составе комплексной терапии у пациентов с метаболическим синдромом способствует уменьшению массы тела и сопровождается улучшением метаболических показателей.
2. На фоне терапии сибутрамином происходит уменьшение количества жировой ткани преимущественно за счет висцерального депо. Применение препарата Редуксин® является патогенетически обоснованным в лечении пациентов с метаболическим синдромом. ☺

Литература (References)

1. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012;307(5):491–7.
2. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Бутрова СА, Савельева ЛВ. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования. *Терапевтический архив*. 2007;(10):28–32. (Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA, Savel'eva LV. [Obesity in adolescence. The results of Russian epidemiological study]. *Tera-pevticheskiy arkhiv*. 2007;(10):28–32. Russian).
3. Шальнова СА, Деев АД. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;(6):60–3. (Shal'nova SA, Deev AD. [Body mass in men and women: the Russian national representative sample data]. *Kardiovaskulyarnaya tera-piya i profilaktika*. 2008;(6):60–3. Russian).
4. Конь ИЯ, Волкова ЛЮ, Коростелева ММ, Шилина НМ, Алешина ИВ, Тоболева МА. Распространенность ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации. *Вопросы детской диетологии*. 2011;9(4):5–8. (Kon' IYa, Volkova LYu, Korosteleva MM, Shilina NM, Aleshina IV, Toboleva MA. [Prevalence of obesity in preschool and school-age children in the Russian Federation]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2011;9(4):5–8. Russian).
5. Руднев СГ, Соболева НП, Стерликов СА, Николаев ДВ, Старунова ОА, Черных СП, Ерюкова ТА, Колесников ВА, Мельниченко ОА, Пономарева ЕГ. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2014. 493 с. (Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, Nikolaev DV, Starunova OA, Chernykh SP, Eryu-kova TA, Kolesnikov VA, Mel'nichenko OA, Ponomareva EG. Bioimpedance study of body composition in the Russian population. Moscow: RIO TSNIOIZ; 2014. 493 p. Russian).
6. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22 Suppl 2:S5–39.
7. Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28(5):w822–31.
8. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905–17.
9. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Legler UF, Shepherd GM, Rode RA, Perdok RJ, Renz CL, James WP; SCOUT Investigators. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):523–30.
10. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, Gensichen J. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(6):573–85.
11. Ялочкина ТО, Пигарова ЕА. Гиперфагия и ожирение. *Ожирение и метаболизм*. 2013;(1). (Yalochkina TO, Pigarova EA. [Hyperphagia and obesity]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2013;(1). Russian).
12. King BM. The modern obesity epidemic, ancestral hunter-gatherers, and the sensory/reward control of food intake. *Am Psychol*. 2013;68(2):88–96.
13. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, Wright KP Jr. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(14):5695–700.
14. Максимов МЛ. Сибутрамин и сибутрамин-содержащие препараты в лечении пациентов с ожирением. Вопросы эффективности и безопасности. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013;(3):32–8. (Maksimov ML. [Sibutramine and sibutramine-containing drugs in the treatment of obese patients. Issues of efficiency and safety]. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2013;(3):32–8. Russian).
15. Reis JP, Loria CM, Lewis CE, Powell-Wiley TM, Wei GS, Carr JJ, Terry JG, Liu K. Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in middle age. *JAMA*. 2013;310(3):280–8.
16. Bray GA, Ryan DH, Gordon D, Heidingsfelder S, Cerise F, Wilson K. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res*. 1996;4(3):263–70.
17. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, Saris WH, Van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial.



- STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet*. 2000;356(9248):2119–25.
18. Kopelman PG, Grace C. New thoughts on managing obesity. *Gut*. 2004;53(7):1044–53.
19. Birkenfeld AL, Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Franke G, Luft FC, Biaggioni I,

- Sharma AM, Jordan J. Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. *Circulation*. 2002;106(19):2459–65.
20. Jordan J, Scholze J, Matiba B, Wirth A, Hauner H, Sharma AM. Influence of Sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(5):509–16.

21. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905–17.

The use of multi-component therapy in the management of metabolic syndrome

Nedogoda S.V. • Barykina I.N. • Salasyuk A.S. • Khripaeva V.Yu. • Smirnova V.O.

Background: The metabolic syndrome (MS) is a cluster of hormonal and metabolic abnormalities arising from insulin resistance. It is associated with high risk of diabetes and cardiovascular disease. To reduce this risk, correction of the key pathophysiological factor of MS is recommended, namely, abdominal obesity. However, conventional non-medical treatment approaches (lifestyle changes and diet), as well as medical therapy with metformin frequently do not provide significant and consistent reduction in body weight. With all this, the use of sibutramine, a centrally active anti-obesity agent, looks promising. Being a selective inhibitor of re-uptake of neurotransmitters serotonin and norepinephrine, this agent promotes decreased appetite and weight loss in combination with diet and exercise.

Aim: To compare efficacy of lifestyle intervention only to that of lifestyle intervention plus metformin monotherapy or lifestyle intervention plus combination therapy with sibutramine and metformin with regard to anthropometric and metabolic parameters in MS patients.

Materials and methods: This was a prospective, open-label, randomized, comparative study in 3 parallel groups. Sixty patients (mean age 45.4 ± 7.5 years) with MS (according to IDF 2005 criteria) were enrolled and randomized into 3 groups at 1:1:1 ratio. For 24 weeks, patients in the group 1 ($n=20$) were on metformin monotherapy, those in the group 2 ($n=20$) on combined therapy with sibutramine and metformin and patients from the group 3 (control group,

$n=20$) were given recommendations on lifestyle change only. The groups were matched for baseline clinical characteristics and demographics. All patients were instructed on diet, physical activity, and lifestyle changes. Anthropometric and metabolic parameters were assessed at baseline, weeks 4, 12 and 24.

Results: The group on combination therapy with sibutramine/metformin showed the highest mean percentage of decrease in body mass, body mass index and waist circumference. Under combination therapy, waist circumference decreased by 2.3 ± 0.57 cm ($p < 0.05$), waist/hip ratio by 2.72% ($p < 0.05$). Serum ALT activity in both groups on medical treatment decreased significantly (by 27.5% in group 1 and by 28.07% in group 2, $p < 0.05$ for comparison with baseline values) which indicates an improvement of liver function in MS patients. At week 24, there were clinically significant improvements of lipid profile in both medical treatment groups. In group 2, there was more advanced decrease in triglyceride levels, compared to group 1 (by 24.5% vs. 11.2%, $p < 0.05$). There were no serious adverse events related to the drugs during the study.

Conclusion: Combination of sibutramine with metformin is effective, safe and well tolerated for correction of excess weight in patients with MS, in whom metformin monotherapy is ineffective.

Key words: metformin, sibutramine, metabolic syndrome, obesity, body mass index, cardiovascular risk.

Nedogoda Sergey Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy and Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 1 Tsiolkovskogo ul., Volgograd, 400001, Russian Federation. Tel.: +7 (8442) 97 42 51.
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Barykina Irina Nikolaevna – MD, PhD, Research Assistant, Department of Therapy and Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

Salasyuk Alla Sergeevna – MD, PhD, Research Assistant, Department of Therapy and Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

Khripaeva Viktoriya Yur'evna – Postgraduate Student, Department of Therapy and Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

Smirnova Viktoriya Olegovna – Postgraduate Student, Department of Therapy and Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Volgograd State Medical University;
1 Tsiolkovskogo ul., Volgograd, 400001, Russian Federation