



Роль многофакторного подхода в лечении ожирения у женщин

Андрианова О.Л. • Мирсаева Г.Х. • Фазлыева Р.М. • Ибрагимова Л.А.

Андрианова Ольга Леонидовна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии¹
✉ 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 103–45, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 350 48 25.
E-mail: aolrld7@yandex.ru

Мирсаева Гульчагра Ханифовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии¹

Фазлыева Раиса Мугатасимовна – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии¹

Ибрагимова Людмила Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии¹

Актуальность. Ожирение характеризуется повышенным риском сахарного диабета, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, нарушений репродуктивной системы, что диктует необходимость комплексной коррекции метаболических нарушений.

Цель – проанализировать структуру питания больных ожирением, эффективность и безопасность применения сибутрамина в качестве монотерапии и в комбинации с метформинном для формирования правильного пищевого стереотипа и уменьшения массы тела.

Материал и методы. В наблюдательное исследование были включены 82 женщины с ожирением в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст $29,7 \pm 5,7$ года). Критерии включения: женщины в возрасте от 18 до 49 лет, с окружностью талии (ОТ) более 80 см, индексом массы тела (ИМТ) выше 27 кг/м^2 , уровнем триглицеридов более $1,7 \text{ ммоль/л}$ и/или холестерина липопротеинов низкой плотности более $3,8 \text{ ммоль/л}$, и/или холестерина липопротеинов высокой плотности менее $1,29 \text{ ммоль/л}$. Критерием исключения из исследования было наличие тяжелых соматических и эндокринных заболеваний. Контрольную группу составили 35 здоровых женщин в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст $28,7 \pm 5,6$ года). Все пациенты были набраны в рамках наблюдательной программы ПримаВера.

Результаты. Анализ питания пациенток с ожирением выявил превышение его суточной энергетической ценности на 650 ± 250 ккал по сравнению с таковым у лиц с нормальными ИМТ и ОТ. Завышенные ожидания от сроков лечения и желаемой потери массы тела имелись у 71% пациенток. Для регуляции пищевого поведения 52 пациенткам был назначен Редуксин® (сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой) в дозе 10 мг. Остальным 30 пациенткам (24 женщинам, имевшим в анамнезе нарушения углеводного обмена во время беременности, и 6 пациенткам, родившим ребенка

весом более 4 кг) были назначены Редуксин® в дозе 10 мг и метформин в дозе 500 мг, с еженедельным повышением дозы метформина на 500 мг до итоговой дозы 1500 мг/сут. Лечение продолжалось 24 недели. Калорийность суточного рациона уменьшилась на $24 \pm 4\%$ от исходной ($p < 0,05$) на монотерапии и на $28 \pm 7\%$ от исходной ($p < 0,05$) на комбинированной терапии. Среднее уменьшение массы тела составило $8,9 \pm 1,6 \text{ кг}$ ($p < 0,05$) и $9,7 \pm 1,5 \text{ кг}$ ($p < 0,05$); ОТ – $11,4 \pm 1,8 \text{ см}$ ($p < 0,05$) и $14,1 \pm 1,5 \text{ см}$ ($p < 0,05$) соответственно. Физическая активность (по данным шагомеров) выросла на $6,9 \pm 1,8$ тыс. шагов ($p < 0,05$) в группе монотерапии и на $7,2 \pm 2,0$ тыс. шагов ($p < 0,05$) в группе комбинированной терапии. Через 24 недели терапии у 48,3% женщин повысилось либидо, у 35,4% повысилась уверенность в себе как сексуальном партнере. Нормализация менструального цикла произошла у 83,8%, восстановление овуляции – у 75,8%. Значимых побочных эффектов при приеме препарата Редуксин® 10 мг в качестве монотерапии и в комбинации с метформинном в дозе 1500 мг отмечено не было.

Заключение. Ожирение в значительной степени следует рассматривать как результат несбалансированного питания. Терапия Редуксином в дозе 10 мг и комбинированная терапия Редуксином в дозе 10 мг и метформинном в дозе 1500 мг в течение 6 месяцев привела к снижению калорийности суточного рациона, контролю пищевого поведения, целевому снижению массы тела, уменьшились нарушения репродуктивной сферы и проблемы в сексуальной жизни. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности шестимесячного курса терапии Редуксином в дозе 10 мг и комбинированной терапии Редуксином в дозе 10 мг и метформинном в дозе 1500 мг.

Ключевые слова: питание, ожирение, лечение, профилактика, сибутрамин, метформин, репродуктивные нарушения.

¹ ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Российская Федерация



Ожирение – хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточным отложением жира в организме [1]. Распространенность ожирения среди взрослого населения развитых стран мира составляет от 9 до 57% [2, 3], при этом среди женщин репродуктивного возраста – 25–27% [4].

Висцеральная жировая ткань в настоящее время рассматривается как практически самостоятельный эндокринный орган. В ней вырабатываются биологически активные соединения, участвующие в регуляции гомеостаза, метаболизме липидов и гормонов; синтезируются женские половые гормоны, которые, в свою очередь, контролируют липидный и углеводный обмен. Увеличение массы жировой ткани на 20% и более приводит к нарушению функционирования оси «гипоталамус – гипофиз – яичники». Ожирение отрицательно влияет на репродуктивную функцию, выступая причиной бесплодия и репродуктивных потерь. Кроме того, оно повышает риск развития рака матки, яичников, молочных желез. Инсулинорезистентность, возникающая на фоне ожирения, приводит к развитию сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, заболеваний желудочно-кишечного тракта. Так, у больных ожирением относительный риск сахарного диабета 2-го типа в 3 раза выше по сравнению с таковым в популяции в целом, риск ишемической болезни сердца – в 2–3 раза, синдрома поликистозных яичников – в 1,7–5 раз. В связи с развитием тяжелых сопутствующих заболеваний продолжительность жизни у больных ожирением сокращается в среднем на 7–12 лет [1, 5, 6, 7].

При ожирении возникает дисбаланс нейромедиаторов, регулирующих пищевое поведение. Ожирение развивается в результате превышения потребления с пищей энергии над ее расходом в организме [8]. Уменьшение массы тела на 5–10% от исходной сопровождается значительным улучшением течения сопутствующих заболеваний. Главной целью лечения ожирения является снижение риска осложнений, условием которого служит достижение целевых показателей массы тела. Одним из основных методов лечения ожирения считаются диетотерапия и увеличение физической активности, однако с их помощью не всегда удается добиться терапевтической цели. В таких случаях применяется фармакотерапия, методы которой постоянно совершенствуются. Препараты для лечения ожирения оказывают действие, направленное на уменьшение либо потребления пищи, либо всасывания жира.

Целью нашего исследования был анализ структуры питания женщин с ожирением, эффективность применения препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН и микрокристаллическая целлюлоза) в качестве монотерапии и в комбинации с метформинОМ.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 82 женщины с ожирением в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст $29,7 \pm 5,7$ года). Критериями включения в исследование были женский пол, возраст от 18 до 49 лет, окружность талии (ОТ) более 80 см, индекс массы тела (ИМТ) выше 27 кг/м^2 , уровень триглицеридов выше $1,7 \text{ ммоль/л}$ и/или уровень холестерина липопротеинов низкой плотности выше $3,8 \text{ ммоль/л}$, и/или холестерина липопротеинов высокой плотности ниже $1,29 \text{ ммоль/л}$. Критерий исключения – наличие тяжелых соматических и эндокринных заболеваний. Контрольную группу составили здоровые женщины (35 человек) в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст $28,7 \pm 5,6$ года). Добровольное участие в исследовании подтверждалось подписанием информированного согласия. Были даны рекомендации по питанию и физическим нагрузкам.

Все пациенты проходили клинико-лабораторное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, измерение артериального давления, оценку антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, ОТ, обхват бедер, шеи, плеча) – исходно, на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 16-й, 20-й и 24-й неделях; проведение перорального глюкозотолерантного теста, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности – исходно, на 12-й и на 24-й неделях.

Применялось анкетирование с использованием Голландского опросника пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire – DEBQ), опросник общего самочувствия и эмоционального благополучия, анкеты женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index – FSFI) – исходно, на 8-й, 12-й и 24-й неделях. Проводился анализ дневника питания, физической активности (данные шагомеров), самоконтроля гликемии – исходно, на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 16-й, 20-й и 24-й неделях. Безопасность терапии оценивали с использованием анкет переносимости лечения и регистрации нежелательных явлений в рамках исследования ПримаВера. За уровень статистической

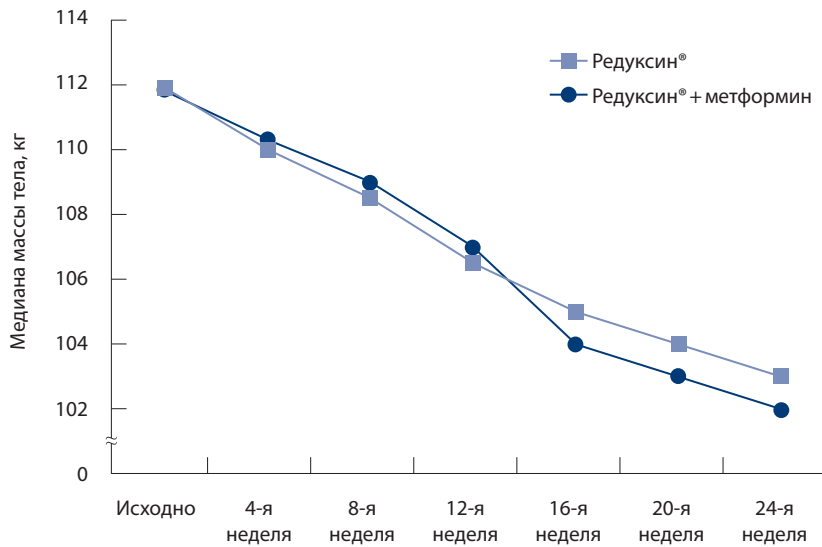


Рис. 1. Динамика массы тела на фоне терапии Редуксином и Редуксином в комбинации с метформинном

значимости в ходе статистического анализа принимали значение альфа равное 0,05.

Результаты

Анализ рациона питания пациенток с ожирением выявил превышение его энергетической ценности на 650 ± 250 ккал/сут по сравнению с таковым у лиц с нормальными ИМТ и ОТ. Кроме того, у больных ожирением отмечено избыточное потребление быстро всасывающихся углеводов, более высокое потребление животных жиров, меньшее потребление овощей и фруктов. Нерегулярно питались 86,5% пациенток с ожирением и 34% лиц без ожирения, из всех приемов пищи наиболее калорийным был ужин (66 и 43% больных соответственно). Совмещение приема пищи и другой деятельности (просмотр передач, чтение, общение) наблюдалось в 37% случаев у здоровых и у 31% лиц с ожирением (разница статистически незначима), низкая физическая активность была характерна для 29% здоровых лиц и 62% больных ожирением. У 40% лиц с нормальными значениями ИМТ и ОТ калорийность суточного рациона превышала расчетные потребности на 180 ± 70 ккал/сут, у 20% выявлено отложение жира в абдоминальной области на 4–12% больше, чем в среднем по группе, что коррелировало с низкой физической активностью.

Длительность ожирения составила от 3 до 20 лет. У 10% увеличение массы тела началось через 14 ± 2 месяца после начала регулярной половой жизни. У 60% избыточная масса тела сформировалась после первых родов. В последующем – после

вторых и третьих родов – дальнейшее увеличение массы тела произошло у 76%. У 24% масса тела ребенка при рождении превышала 4 кг, у 15% повышался уровень глюкозы во время беременности.

Завышенные ожидания от сроков лечения и желаемой потери массы тела имел 71% пациенток. Ранее 50% пациенток предпринимали попытки снижения веса с помощью ограничений в питании, нетрадиционных методов лечения, у 24% было временное снижение веса с последующим набором и превышением предыдущего значения. Желаемая потеря массы тела составляла $11,6 \pm 2,7$ кг в месяц, желаемые сроки лечения – $3,7 \pm 0,4$ месяца. Самоконтроль веса проводили 29%, умели подсчитывать калорийность пищи 10%. О неблагоприятных последствиях ожирения знали 30% пациенток. Нарушения менструального цикла имели 60%, ановуляцию – 20%, снижение либидо отмечали 66%, считали себя сексуально непривлекательными 50% женщин. У 18% на снижении веса настаивал партнер, у 24% половой партнер отсутствовал.

Пациентки вели самоконтроль с помощью дневников, где отмечали динамику суточного калоража, физических нагрузок, артериального давления, массы тела.

Для регуляции пищевого поведения и формирования правильного пищевого стереотипа обосновано применение препарата, содержащего сибутрамин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Он снижает аппетит, повышает чувство насыщаемости, уменьшает количество потребляемой пищи, усиливает процессы термогенеза. Лечение проводили препаратом Редуксин® (сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой), высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности которого подтверждены в крупных клинических исследованиях [9].

Редуксин® был назначен в дозе 10 мг 52 пациенткам. Остальным 30 пациенткам (24 женщины, имевшим в анамнезе нарушения углеводного обмена во время беременности, и 6 пациенткам, родившим ребенка весом более 4 кг) Редуксин® назначили в дозе 10 мг в сочетании с метформинном в дозе 500 мг, с еженедельным повышением на 500 мг до дозы 1500 мг. Наблюдение продолжалось 24 недели.

На монотерапии калорийность суточного рациона уменьшилась на $24 \pm 4\%$ от исходной ($p < 0,05$), что не отличалось от ее снижения на комбинированной терапии ($28 \pm 7\%$ от исходной, $p < 0,05$). Среднее снижение массы тела достигло $8,9 \pm 1,6$ кг ($p < 0,05$) на монотерапии и $9,7 \pm 1,5$ кг ($p < 0,05$) на комбинированной терапии (рис. 1).



Уменьшение ОТ составило $11,4 \pm 1,8$ см ($p < 0,05$) и $14,1 \pm 1,5$ см ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2). Существенных различий в продолжительности физической активности исходно в группах по данным дневников и шагомеров не наблюдалось. Физическая активность (по данным шагомеров) возросла на $6,9 \pm 1,8$ тыс. шагов ($p < 0,05$) на фоне приема сибутрамина и на $7,2 \pm 2,0$ тыс. шагов ($p < 0,05$) в группе приема сибутрамина в сочетании с метформином (разница между группами монотерапии и комбинированной терапии статистически незначима).

Через 24 недели терапии у 48,3% женщин повысилось либидо, у 35,4% возросла уверенность в себе как сексуальном партнере. Нормализация менструального цикла произошла у 83,8%, восстановление овуляции – у 75,8%.

Результаты офисного контроля и самоконтроля артериального давления и частоты сердечных сокращений не продемонстрировали значимого увеличения этих показателей. Патологических изменений параметров электрокардиограммы после лечения сибутрамином не зарегистрировано. Достоверных различий между группами по результатам глюкозотолерантного теста и уровню HbA_{1c} не выявлено. При приеме препарата Редуксин® 10 мг значимых побочных эффектов отмечено не было. Нетяжелые побочные реакции в виде дискомфорта в абдоминальной области отмечались у 3% пациенток, получавших метформин, однако это не привело к отказу от терапии. Случаев гипогликемий по результатам самоконтроля в группе комбинированной терапии не наблюдалось.

Заключение

Ожирение в значительной степени является результатом несбалансированного питания. Терапия Редуксином в дозе 10 мг и комбинированная терапия препаратами Редуксин® в дозе

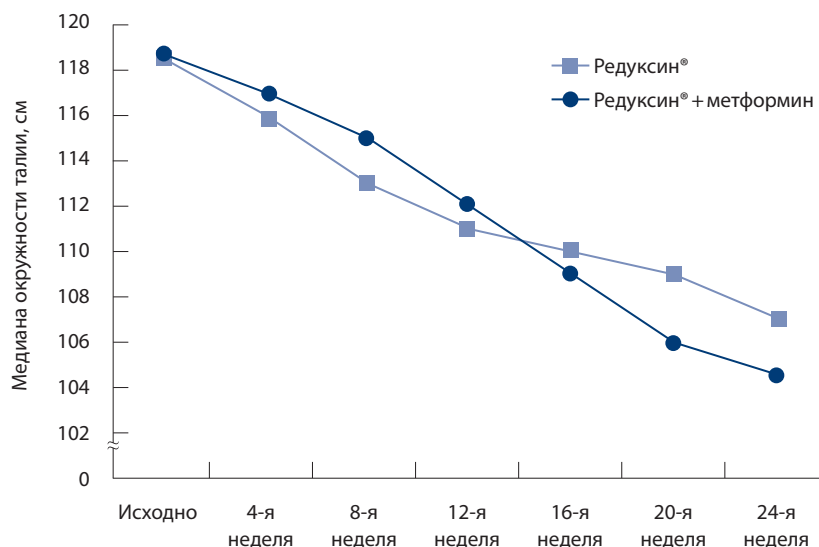


Рис. 2. Динамика окружности талии на фоне терапии Редуксином и Редуксином в комбинации с метформином

10 мг и метформин в дозе 1500 мг в течение 6 месяцев привела к снижению калорийности суточного рациона, контролю пищевого поведения, целевому снижению массы тела, уменьшились нарушения репродуктивной сферы и проблемы в сексуальной жизни. Терапия Редуксином в дозе 10 мг и комбинированная терапия препаратами Редуксин® в дозе 10 мг и метформин в дозе 1500 мг в течение 6 месяцев эффективна и безопасна.

Распространенность и неблагоприятные последствия ожирения в детородном возрасте требуют применения современных и эффективных методов коррекции. Формирование нового стиля пищевого поведения, повышение физической активности, применение патогенетических средств – основа успешного лечения ожирения и профилактики развития сахарного диабета в группах риска. ☺

Литература (References)

- Бессесен ДГ, Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Пер. с англ. М.: Бином; 2006. 240 с. (Bessesen DH, Kushner R. Overweight and obesity. Moscow: Binom; 2006. 240 p. Russian).
- Гарднер Д, Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1. Пер. с англ. М.: Бином; 2011. 464 с. (Gardner D, Shoback D. Basic and clinical endocrinology. Book 1. Moscow: Binom; 2011. 464 p. Russian).
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432-08. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека; 2008. (The normative of physiological energy and nutrient requirements for various population group of the Russian Federation. Methodical recommendations. МР 2.3.1.2432-08. Moscow: Federal Surveillance Service In the Field of Protection of Customers Rights and Human Well-Being; 2008. Russian).
- Чернуха ГЕ. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин. Consilium medicum. 2007;(6):115–8. (Chernukha GE. [Obesity as a risk factor of female reproductive disorders]. Consilium medicum. 2007;(6):115–8. Russian).
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, ред. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА; 2004. 456 с. (Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. Obesity: etiology, pathogenesis, clinical features. Moscow: MIA; 2004. 456 p. Russian).
- Барановский АЮ, Ворохобина НВ, ред. Ожирение. СПб.: Диалект; 2007. 240 с.



- (Baranovskiy AYu, Vorokhobina NV, editors. Obesity. Saint Petersburg; 2007. 240 p. Russian).
7. Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2008. 324 с. (Chazova IE, Mychka VB. Metabolic syndrome. Moscow: Media Medika; 2008. 324 p. Russian).
8. Swinburn BA, Sacks G, Lo SK, Westerterp KR, Rush EC, Rosenbaum M, Luke A, Schoeller DA, DeLany JP, Butte NF, Ravussin E. Estimating the changes in energy flux that characterize the rise in obesity prevalence. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1723–8.
9. Аметов АС. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetes

mellipidus. Эффективная фармакотерапия. 2013; Спецвыпуск:7–11.

(Ametov AS. [Effective treatment of obesity – the way to fight the epidemic of diabetes mellipidus]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013; Suppl:7–11. Russian).

The role of multifactorial approach to treatment of obesity in females

Andrianova O.L. • Mirsaeva G.Kh. • Fazlyeva R.M. • Ibragimova L.A.

Background: Obesity is characterized by an increased risk of diabetes mellitus, coronary heart disease, arterial hypertension and reproductive system disorders, which makes it necessary to implement multifactorial correction of metabolic disturbances.

Aim: To analyze diet intake structure of patients with obesity, efficacy and safety of sibutramine monotherapy and sibutramine/metformin combination therapy in the formation of adequate nutritional stereotypes and reduction of bodyweight.

Materials and methods: Eighty-two obese women aged 18 to 49 years (mean age 29.7 ± 5.7 years) were included into this observational study. Inclusion criteria: women aged 18 to 49 years, with waist circumference > 80 cm, body mass index (BMI) > 27 kg/m², triglyceride level > 1.7 mmol/L and/or low-density lipoprotein cholesterol > 3.8 mmol/L, and/or high-density lipoprotein cholesterol < 1.29 mmol/L. Exclusion criteria in this study were presence of severe somatic and endocrine disorders. The control group consisted of 35 healthy women aged 18 to 49 years (mean age 28.7 ± 5.6 years). All patients were recruited within the observational program PrimaVera.

Results: Analysis of dietary intake in female obese patients showed an excess of daily energy intake of 650 ± 250 kcal compared to that in subjects with normal BMI and normal waist circumference. Seventy one percent of patients had excessive expectations from treatment duration and desired weight loss. For control of their eating behavior, 52 patients were administered Reduxin® (sibutramine + cellulose microcrystalline) 10 mg daily. Other 30 patients (24 women with a history of carbohydrate metabolism disturbances during pregnancy and 6 women who had delivered babies with birth weight of above 4 kg) were administered

Reduxin® 10 mg and metformin 500 mg daily, with weekly dose increase by 500 mg to the final dose of 1500 mg daily. The treatment lasted for 24 weeks. Daily caloric intake decreased by $24 \pm 4\%$ from baseline ($p < 0.05$) on monotherapy and by $28 \pm 7\%$ from baseline ($p < 0.05$) on combination therapy. Average weight loss comprised -8.9 ± 1.6 kg ($p < 0.05$) under monotherapy and 9.7 ± 1.5 kg ($p < 0.05$) under combination therapy. Reduction in waist circumference amounted to 11.4 ± 1.8 cm ($p < 0.05$) under monotherapy and 14.1 ± 1.5 cm ($p < 0.05$) under combination therapy. Physical activity (data from pedometers) increased by 6.9 ± 1.8 thousand steps ($p < 0.05$) in the monotherapy group and 7.2 ± 2.0 thousand steps ($p < 0.05$) in the combination therapy group. After 24 weeks of treatment 48.3% of females had their libido increased, 35.4% reported an increase in their self-consciousness as a sexual partner. Menstrual cycle was normalized in 83.8% of patients and restoration of ovulation in 75.8%. There were no significant adverse effects with Reduxin® 10 mg monotherapy and its combination with metformin 1500 mg.

Conclusion: Obesity should be considered mostly as a result of imbalanced dietary intake. Treatment with Reduxin® 10 mg and combination therapy with Reduxin® 10 mg and metformin 1500 mg for 6 months resulted in reduction of daily caloric intake, control of eating behavior, target weight loss, reduced abnormalities in reproductive system and sexual problems. The results obtained indicate that 6 months of Reduxin® 10 mg and combination therapy with Reduxin® 10 mg and metformin 1500 mg are effective and safe.

Key words: nutrition, obesity, treatment, prevention, sibutramine, metformin, reproductive disorders.

Andrianova Olga Leonidovna – PhD, Associate Professor, Chair of Intermediate Course of Internal Medicine¹

✉ 103–45 Dostoevskogo ul., Ufa, 450005, Russian Federation.
Tel.: +7 (903) 350 48 25.
E-mail: aolrld7@yandex.ru

Mirsaeva Gul'chagra Khanifovna – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Intermediate Course of Internal Medicine¹

Fazlyeva Raisa Mugatasimovna – MD, PhD, Professor, Chair of Intermediate Course of Internal Medicine¹

Ibragimova Lyudmila Aleksandrovna – MD, PhD, Professor, Chair of Intermediate Course of Internal Medicine¹

¹ Baschkir State Medical University; 3 Lenina ul., Ufa, 450000, Russian Federation