

Динамика липидного спектра и циркадных ритмов артериального давления у больных с ожирением и артериальной гипертензией при лечении орлистатом и его комбинацией с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента

А.Г. Автандилов, А.С. Аметов, А.К. Аушева, А.К. Болотцева

Российская медицинская академия последиplomного образования. Москва, Россия

Dynamics of lipid profile and circadian pressure rhythms in patients with obesity and arterial hypertension, treated with orlistat and its combination with ACE inhibitors

A.G. Avtandilov, A.S. Ametov, A.K. Ausheva, A.K. Bolotseva

Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Moscow, Russia

Цель. Оценить влияние орлистата и его комбинации с эналаприлом на основные показатели сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с ожирением и артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Использованы антропометрические показатели, определение липидного спектра, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) у 60 пациентов молодого возраста с ожирением, дислипидемией и АГ. 1 группа (n=30) получала орлистат, 2 группа (n=30) принимала орлистат 120 мг 3 раза в день с эналаприлом 10-20 мг/сут.

Результаты. После 3-месячного лечения наблюдалось достоверное снижение веса и индекса массы тела (МТ) в обеих группах. Нормализация показателей липидного спектра плазмы крови также отмечена в обеих группах. Однако во 2 группе имела место более выраженная динамика снижения показателей общего холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности. При СМАД отмечено достоверное падение систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы у пациентов преимущественно во 2 группе.

Заключение. Лечение орлистатом на фоне гипокалорийной диеты снижает МТ и нормализует величину АД. Вместе с тем, комбинация Ксеникала с эналаприлом сопровождается более интенсивной положительной динамикой липидного спектра плазмы крови, а также достоверным снижением АД.

Ключевые слова: ожирение, липиды, артериальная гипертензия, орлистат.

Aim. To assess effects of orlistat and its combination with enalapril on main cardiovascular risk parameters in young patients with obesity and arterial hypertension.

Material and methods. In 60 young patient with obesity, dyslipidemia and arterial hypertension (AH), anthropometry, lipid profile assessment, 24-blood pressure monitoring (BPM) were performed. Group I (n=30) received orlistat, Group 2 (n=30) received orlistat (120 mg 3 times per day) and enalapril (10-20 mg/d).

Results. After 3 months of therapy, significant decrease in body weight and body mass index (BMI), as well as lipid profile normalization, was observed in both groups. At the same time, in Group 2 total cholesterol, triglycerides and atherogenicity index decrease was more pronounced. According to 24-hour BPM results, systolic and diastolic blood pressure (BP) levels significantly declined both in day- and nighttime, especially in Group 2.

Conclusion. Orlistat treatment, combined with low-caloric diet, decreased bdy weight and normalized BP level. At the same time, a combination of orlistat and enalapril was associated with more pronounced beneficial dynamics of plasma lipid profile, and significant BP decline.

Key words: Obesity, lipids, arterial hypertension, orlistat

Ожирение является одной из наиболее важных проблем для сотен миллионов людей и здравоохранения в связи с высокой распространенностью в большинстве стран мира и ранней инвалидизацией этой категории пациентов. Ожирение — одновременно и социальная проблема, т.к. отрицательно сказывается на работоспособности и продолжительности жизни людей [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1998 г. в мире зарегистрировано 250 млн. людей, страдающих ожирением, что составляет около 7% населения земного шара. По данным центров по профилактике и борьбе с заболеваниями в США 1999 г. 61% взрослых американцев имеют избыточную массу тела (МТ). Более чем у трети американцев (35%) с избыточной МТ, индекс МТ (ИМТ) = $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$; более четверти (26%) страдают ожирением (ИМТ ≥ 30).

Актуальность проблемы ожирения заключается еще и в том, что количество лиц с избыточным весом прогрессивно увеличивается. Это увеличение составляет 10% от их прежнего количества за каждые 10 лет [2].

По последним данным в России ожирением страдают 54% населения, в Великобритании — 51%, в Германии — 50% [3]. Согласно докладу комитета по ожирению ВОЗ, «избыточная масса тела и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности, голодание и инфекционные заболевания». С избыточным весом отчетливо связаны многократное повышение риска и частоты развития артериальной гипертензии (АГ) и инсулин-независимого сахарного диабета (ИНЗСД), атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Следует отметить, что объем талии (ОТ) является клиническим маркером абдоминаль-

ного ожирения (АО) и инсулинорезистентности (ИР). Известно, что именно АО ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Ожирение как заболевание обмена веществ характеризуется хроническим прогрессирующим течением при отсутствии лечения. В настоящее время четко прослеживается причинно-следственная взаимосвязь ожирения с первичной АГ, нарушениями углеводного и липидного обменов [4]. Прибавка веса приводит к увеличению содержания триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и снижению концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛВП).

Установлено, что при уменьшении МТ замедляется прогрессирование атеросклероза, нормализуется или снижается АД, улучшается контроль СД. Вероятность развития АГ у пациентов с избыточной МТ на 50% выше, чем у лиц с нормальной МТ. Фремингемское исследование показало, что систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) возрастают с повышением ИМТ = вес [кг]/рост [м]². На каждые лишние 4,5 кг САД повышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. у женщин. Целе-направленное уменьшение веса снижает АД, улучшает действие инсулина и контроль гликемии, оказывает меньшее давление на суставы и улучшает профиль липидограммы. Ожирение не только ухудшает прогноз АГ, оно также снижает эффективность лечения [5].

Все это определяет необходимость назначения своевременной и эффективной терапии у больных АГ и ожирением. Как правило, медикаментозная терапия показана при ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$, при недостаточной эффективности изменения образа жизни на протяжении, минимум, 12 недель, при наличии факторов риска (ФР) — СД, АГ, дислипидемии (ДЛП). Варианты медикаментозной терапии — воз-

Таблица 1

Динамика ИМТ (кг/м²), ОТ и ОБ (см), ОТ/ОБ под влиянием терапии

показатели	1 группа		2 группа	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
МТ	102,2 $\pm$ 2,9	96,1 $\pm$ 2,7*	106,1 $\pm$ 2,6	97 $\pm$ 2,8*
ИМТ	33,8 $\pm$ 0,7	31,5 $\pm$ 0,6*	35,3 $\pm$ 0,6	32,5 $\pm$ 0,7*
ОТ	111,1 $\pm$ 1,4	103,6 $\pm$ 1,3*	114,4 $\pm$ 2,1	105 $\pm$ 2,1*
ОБ	115,4 $\pm$ 1,6	112,6 $\pm$ 1,3*	118,9 $\pm$ 1,9	114,4 $\pm$ 1,8*
ОТ/ОБ	0,98 $\pm$ 0,1	0,93 $\pm$ 0,05 *	0,96 $\pm$ 0,1	0,92 $\pm$ 0,07*

Примечание: * — статистически достоверные изменения

действие на центры голода и насыщения, блокирование всасывания пищевого жира, как источника наибольшего количества калорий, усиление липолиза [6].

Важно, чтобы препарат для лечения ожирения, применяемый в кардиологии, был не только эффективен, но и максимально безопасен в отношении сердечно-сосудистой системы. Таким препаратом является орлистат (Ксеникал®), обладающий высокой селективностью, и действие которого ограничивается желудочно-кишечным трактом. Орлистат ингибирует 30% панкреатических липаз, таким образом препятствуя гидролизу и всасыванию 30% жиров пищи, создавая тем самым дефицит калорий. Орлистат — первый препарат, который снижает всасывание холестерина пищи. В трех крупных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировано достоверное снижение веса у пациентов, получающих орлистат, по сравнению с плацебо. Также было выявлено достоверное уменьшение ассоциированных с ожирением ФР — АГ, гипергликемии, гиперхолестеринемии (ГХС); имело место достоверное снижение уровня ХС, ЛНП [4].

В последние годы самыми популярными антигипертензивными средствами стали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). В литературе имеются противоречивые сведения о влиянии иАПФ на липидный обмен. Наряду с антигипертензивным эффектом, некоторые авторы установили достоверное снижение атерогенных и повышение антиатерогенных фракций липопротеинов под влиянием иАПФ у больных среднего возраста [7].

С другой стороны, результаты крупнейшего, многоцентрового, рандомизированного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показали, что при наблю-

дении в течение 7,5 лет за 3776 больными СД и АГ молодого и среднего возрастов иАПФ (каптоприл) оказывал нейтральное действие на углеводный и липидный обмен. В клинических исследованиях продемонстрировано, что иАПФ непосредственно не влияют на содержание липидов и липопротеинов в крови, а их действие на факторы атерогенеза опосредованно через улучшение функции эндотелия.

Цель настоящего исследования состояла в изучении сравнительного влияния орлистата и его комбинации с иАПФ на липидный спектр и циркадные ритмы АД у лиц молодого возраста с ожирением и АГ.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов, из них 28 мужчин и 32 женщины в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $32,15 \pm 6,0$) с ожирением (ИМТ > 30), ДЛП и АГ I и II ст. по классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Все пациенты были разделены на две сопоставимые группы. 1 группа (n=30) получали орлистат 120 мг 3 раза в день, 2 группа (n=30) принимали орлистат в стандартной дозировке с эналаприлом 10–20 мг/сут., на фоне умеренной гипокалорийной диеты. Критериями исключения из исследования служили: перенесенный инфаркт миокарда, стойкая АГ, хроническая сердечная недостаточность, пороки сердца и другие заболевания, требующие дополнительной терапии.

В ходе наблюдения все пациенты исходно и через 3 мес. лечения проходили клинико-лабораторное и инструментальное обследования; они включали в себя семейный анамнез, стандартный опрос, наличие вредных привычек (курение, потребление алкоголя), сведения о течении АГ; оценку антропометрических параметров: измерение роста, МТ, ОТ, объема бедер (ОБ). ИМТ рассчитывали по формуле Кетле как отношение МТ (кг) к росту (м), возведенному в квадрат. Для оценки АО использовали отношение ОТ/ОБ.

Лабораторные исследования предусматривали: определение содержания общего ХС (ОХС), ХС ЛВП, ТГ, β -липопротеидов (β -ЛП). Уровень ЛНП определяли по формуле $\text{ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2$. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле Климова Н.А.:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ЛВП}) / \text{ЛВП}.$$

При суточном мониторинговании АД (СМАД)

Таблица 2

Динамика показателей липопротеидограммы (в ммоль/л) на фоне терапии орлистатом и его комбинации с эналаприлом

показатели	1 группа		2 группа	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
ОХС	$6,1 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,6^*$	$6,0 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,3^*$
ХС ЛВП	$1,1 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,4$
ХС ЛНП	$3,9 \pm 0,8$	$3,0 \pm 1,0^*$	$3,7 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,7^*$
ТГ	$1,9 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,4^*$	$2,4 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,5^*$
β -ЛП	$60,3 \pm 12,0$	$52,8 \pm 11,1$	$70,2 \pm 14,7$	$56,2 \pm 11,6$
ИА	$4,5 \pm 1,5$	$3,4 \pm 1,5^*$	$4,5 \pm 0,9$	$2,9 \pm 1,1^*$

Примечание: * — статистически достоверные изменения

использовали стандартную методику в течение 24-26 часов с помощью портативного монитора «BP-3400» (Россия) [8]. Анализировали следующие показатели: средние дневные (д) и ночные (н) значения САД и ДАД, их вариабельность (Var) – стандартное отклонение от средней величины, суточный индекс (СИ) САД и ДАД – разница между средним АДд и средним АДн, отнесенная к среднему АДд и выраженная в процентах, индекс времени (ИВ) дневной и ночной систолической и диастолической гипертензии – процент измерений АД, превышающих 140/90 мм рт.ст. в период бодрствования и 120/80 мм рт.ст. в период сна. Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20% измерений.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (р) при проверке полученных статистических данных принимали <0,05.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования отмечены хорошая переносимость препарата и высокая приверженность пациентов лечению.

Исходно средняя МТ пациентов 1 группы составила $102,2 \pm 2,9$ кг, ИМТ $33,8 \pm 3,9$ кг/м², МТ пациентов 2 группы до лечения составила $106,1 \pm 2,6$ кг, ИМТ $35,3 \pm 3,7$ кг/м². После 3-месячного лечения отмечалось достоверное уменьшение веса и ИМТ как в 1, так и во 2 группе (таблица 1).

К концу 3-месячного лечения орлисталом

наблюдалось достоверное уменьшение ОТ у женщин и мужчин ($p < 0,001$). Величина ОБ также снижалась у больных обеих групп, однако менее выражено, чем ОТ. Следовательно, статистически значимое уменьшение ОТ у пациентов обеих групп свидетельствует об уменьшении АО (таблица 1).

Известно, что висцеральный жир метаболически более активен, и, следовательно, при адекватной терапии ожирения липолиз в первую очередь идет в нем. Это принципиально важно для пациентов с высоким риском развития сопутствующих заболеваний, поскольку количество абдоминального жира определяет вероятность развития осложнений [9]. Известно, что увеличение количества висцерального жира служит одной из основных причин нарушения углеводного и липидного обменов, повышения АД.

У больных обеих групп до лечения обнаружена ГХС с уровнем ОХС $6,1 \pm 0,5$ ммоль/л в 1 группе и $6,0 \pm 0,2$ ммоль/л во 2 группе. Имели место неблагоприятные изменения в липидном спектре в виде повышения ХС ЛНП, снижения ХС ЛВП и соответственно увеличения ИА. На фоне терапии зафиксировано снижение ОХС в 1 группе с 6,1 до 5,5 ммоль/л, ТГ с 1,9 до 1,4 ммоль/л, а также ИА с 4,5 до 3,4 ($p < 0,001$); во 2 группе также достоверно улучшились пока-

Таблица 3

Усредненные показатели АД по данным СМАД до и после лечения орлисталом и его комбинацией с эналаприлом

показатели	1 группа		2 группа	
Дневные:	исходно	Через 3 мес.	исходно	Через 3 мес.
САД среднее (мм рт.ст.)	142 ± 10	$126 \pm 6,5$	164 ± 10	$129 \pm 6,7$
ДАД среднее (мм рт.ст.)	$93 \pm 7,5$	82 ± 10	$95 \pm 5,5$	79 ± 6
ИВ САД (%)	$49 \pm 8,3$	$14 \pm 3,3$	$63 \pm 11,0$	$26 \pm 5,4$
ИВ ДАД (%)	$60 \pm 5,5$	$31 \pm 7,5$	$69 \pm 6,9$	$33 \pm 3,6$
Var САД (мм рт.ст.)	$17 \pm 4,3$	$14 \pm 4,0$	$18 \pm 4,7$	$12 \pm 3,0$
Var ДАД (мм рт.ст.)	$16 \pm 3,7$	$15 \pm 2,3$	$17 \pm 5,1$	$10 \pm 2,8$
Ночные:				
САД среднее (мм рт.ст.)	$125 \pm 15,7$	$110 \pm 9,2$	$132 \pm 7,3$	$112 \pm 6,2$
ДАД среднее (мм рт.ст.)	$82 \pm 9,9$	$71 \pm 11,3$	$86 \pm 3,6$	$70 \pm 3,8$
ИВ САД (%)	$43 \pm 10,6$	$20 \pm 6,2$	$66 \pm 13,1$	$30 \pm 11,0$
ИВ ДАД (%)	$49 \pm 7,5$	$21 \pm 7,0$	$46 \pm 11,0$	$13 \pm 5,1$
Var САД (мм рт.ст.)	$16 \pm 1,1$	$13 \pm 0,6$	$15 \pm 3,4$	$11 \pm 1,2$
Var ДАД (мм рт.ст.)	$14 \pm 0,4$	$12 \pm 0,5$	$16 \pm 2,04$	$10 \pm 1,4$
СНС САД (%)	$8,7 \pm 1,0$	$10 \pm 1,5$	$6,7 \pm 3,2$	$10,8 \pm 2,4$
СНС ДАД (%)	$9,4 \pm 1,5$	$11,3 \pm 2,0$	$9,7 \pm 3,8$	$15 \pm 2,1$

затели ОХС с 6,0 до 5,2 ммоль/л ($p<0,001$), ТГ с 2,4 до 1,4 ммоль/л ($p<0,01$), ИА с 4,5 до 2,9 ($p<0,001$). На фоне снижения МТ во 2 группе имела место более выраженная динамика снижения показателей ОХС, ТГ, ИА, что свидетельствует о синергичном влиянии орлистата и эналаприла на липидный спектр плазмы крови (таблица 2).

Согласно результатам СМАД исходный средний уровень АД, у пациентов обеих групп, соответствовал I и II ст. АГ. Наблюдалось повышение таких независимых маркеров сердечно-сосудистых осложнений как Вар САД в дневные и ночные часы и степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД. Важно отметить, что недостаточное снижение АД в ночные часы, в настоящее время рассматривается как хорошо документированный ФР развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Снижение избыточной МТ сопровождалось нормализацией средних величин САД и ДАД в дневное и ночное время у большинства больных (таблица 3). В 1 группе на фоне приема орлистата произошло снижение САД и ДАД со 142 ± 10 мм рт.ст. до $126\pm 6,5$ мм рт.ст. и с $93\pm 7,5$ до 82 ± 10 мм рт.ст. соответственно. Во 2 группе на фоне комбинированного лечения САД, ДАД снизились — со 164 ± 10 мм рт.ст. до $129\pm 6,7$ мм рт.ст. и с $95\pm 5,5$ до 79 ± 6 мм рт.ст. соответственно (таблица 3). Более выраженное снижение АД во 2 группе связано не только с уменьшением объема жировой ткани и степени ожирения, но и прямым антигипертензивным влиянием эналаприла.

Литература

1. Беляков Н.А., Мазуров В.И. Ожирение. Руководство для врачей. Санкт-Петербург 2003; 5-7.
2. Hodge AM, Dowse G, Gareeboo H, et al. Incidence, increasing prevalence and predictors of change in obesity and fat distribution over 5 years in the rapidly developing population of Mauritius. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(2): 137-46.
3. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение 2004; 15-8.
4. Хорошева Г.А., Мельниченко Г.А. Возможности медикаментозной терапии ожирения вчера и сегодня. *РМЖ* 2002; 10(11): 517-22.
5. DeFronzo RA, Ferrnini E. Insulin resistance, a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1998; 4(3): 173-94.
6. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. *РМЖ* 2001; 9(2): 82-7.
7. Петрова Т.В., Стрюк Р.И., Бобровницкий и др. О взаимосвязи избыточной массы тела, артериальной гипертонии, гиперинсулинемии и нарушения толерантности к глюкозе. *Кардиология* 2001; 2: 30-3.
8. Кобалава Ж.Д., Терешенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1997.
9. Волкова И.И., Крыжановская И.О., Лебеденко Е.Ю. Влияние терапии ожирения на основные показатели сердечно-сосудистого риска у женщин перименопаузального периода. *РМЖ* 2002; 8(1): 19-23.

Следует отметить, что на современном этапе проблемой в лечении больных с ожирением является способность удержания сниженной МТ. По данным Национального института здоровья США 1999, 60% пациентов в течение 6 мес. после снижения МТ возвращаются к исходному весу. Результаты настоящего исследования показывают, что включение в долгосрочный план ведения больных с ожирением орлистата, предотвращающего повторное увеличение МТ, является необходимым.

Таким образом, лечение ожирения — сложная и еще окончательно не решенная проблема. Одновременно известно, что коррекция избыточной МТ значительно уменьшает риск развития ССЗ. В связи с этим в план лечебных процедур у пациентов с АГ, атеросклерозом, ИБС необходимо включать мероприятия, направленные на уменьшение МТ.

Выводы

Лечение орлистатом на фоне гипокалорийной диеты при монотерапии и в сочетании с иАПФ приводит к снижению МТ.

Комбинация орлистата с эналаприлом сопровождается более интенсивной положительной динамикой липидов плазмы крови, с их нормализацией.

При СМАД отмечено достоверное снижение САД и ДАД в дневные и ночные часы у пациентов в каждой группе. При этом снижение суточной Вар АД — СНС САД и СНС ДАД, было более выражено у больных, получавших комбинированную терапию орлистата с эналаприлом.

Поступила 16/07-2004