

Возможности монотерапии сибутрамином при сочетании артериальной гипертензии и ожирения

С.В. Недогода*, И.Н. Барыкина, У.А. Брель, Т.А. Чаляби, Г.В. Мазина,
Е.В. Подольская, А.А. Ледеяева

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Sibutramine monotherapy in arterial hypertension combined with obesity

S.V. Nedogoda*, I.N. Barykina, U.A. Brel, T.A. Chalyabi, G.V. Mazina, E.V. Podolskaya,
A.A. Ledyeva

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Цель. Анализ возможности применения сибутрамина (Меридиа®) у пациентов с сочетанием ожирения и артериальной гипертензии (АГ). Основная задача наблюдения — оценка влияния сибутрамина на уровень артериального давления (АД), органопroteкцию и показатели качества жизни (КЖ) у пациентов с ожирением и АГ по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией (АГТ).

Материалы и методы. В открытое клиническое наблюдение были включены 50 пациентов. Они были рандомизированы “методом конвертов” на 2 группы: I группа принимала Меридиа® 10 мг/сут., II группа находилась на “традиционной” терапии на протяжении 12 нед. Возраст больных — 18–60 лет; индекс массы тела > 27 кг/м². АГТ в процессе лечения не изменялась. В наблюдение были включены пациенты с АГ I–III ст. и уровнем систолического АД (САД) 140–180 мм рт.ст., если на момент включения они не получали АГТ. Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), лабораторное обследование, измеряли скорость распространения пульсовой волны (СПВ). У участников наблюдения оценивали изменение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, показатели субъективной оценки КЖ, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии и эректильную функцию у мужчин.

Результаты. Анализ данных свидетельствует о том, что при приеме Меридиа® в большей степени, чем при «традиционной» терапии снижается как САД, так и ДАД на 6,1% и 9,1% против 4,2% и 1,2% соответственно ($p < 0,05$). При этом достоверного повышения ЧСС на фоне терапии Меридиа® не отмечалось. На фоне терапии Меридиа® снижалась кр и кф СПВ в сочетании с улучшением показателя поток-зависимой вазодилатации, что было достоверно по сравнению с “традиционной” терапией. Терапия Меридиа® достоверно лучше влияла на показатели КЖ, психо-эмоционального статуса и эректильную функцию у мужчин.

Заключение. Применение сибутрамина у пациентов с ожирением и АГ в большей степени улучшает показатели гемодинамики, углеводного и липидного обменов, антропометрические характеристики, оказывает органопroteкцию и повышает КЖ, чем традиционная АГТ. На фоне краткосрочной терапии Меридиа® у пациентов с ожирением и АГ происходит снижение систолического и диастолического АД и не отмечено достоверное повышение ЧСС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, сибутрамин.

Aim. To investigate the potential of sibutramine (Meridia®) therapy in patients with obesity and arterial hypertension (AH); to assess sibutramine effects on blood pressure (BP), organ protection and quality of life (QoL) in individuals with obesity and AH, in comparison to traditional antihypertensive therapy (AHT).

Material and methods. This open clinical study included 50 patients, randomised by envelope method into two groups. Group I received Meridia® (10 mg/d), and Group II received traditional AHT for 12 weeks. All participants were aged 18–60 years, with body mass index >27 kg/m². AHT was not modified during the study period. Inclusion criteria were Stage I–III AH, systolic BP (SBP) level 140–180 mm Hg, and no previous AHT. At baseline and in the end of the study, all participants underwent 24-hour BP monitoring (BPM), echocardiography (EchoCG), blood biochemistry, and pulse wave velocity (PWV) measurement, as well as 6-minute walk test, QoL assessment, and Hospital Anxiety and Depression Scale administration. In men, erectile function was also assessed.

Results. Compared to traditional AHT, Meridia® more effectively reduced SBP, diastolic BP, left ventricular myocardial mass and increased ejection fraction. No significant increase in HR was observed during Meridia® therapy.

© Коллектив авторов, 2008
e-mail: nedogodasv@rambler.ru

[Недогода С.В. (*контактное лицо) — заведующий кафедрой терапии и семейной медицины ФУВ, Барыкина И.Н. — ассистент кафедры, Брель У.А. — ассистент кафедры, Чаляби Т.А. — ассистент кафедры, Мазина Г.В. — аспирант кафедры, Подольская Е.В. — аспирант кафедры, Ледеяева А.А. — аспирант кафедры].

Meridia® was also associated with significant PVW reduction and improvement in flow-dependent vasodilatation, QoL, psycho-emotional status and erectile function in males.

Conclusion. Sibutramine therapy in patients with obesity and AH improved hemodynamics, carbohydrate and lipid metabolism, QoL, anthropometry and organ protection parameters more effectively than traditional AHT. In patients with obesity and AH, short-term Meridia® therapy was associated with a reduction in systolic and diastolic BP, without any significant increase in HR.

Key words: Arterial hypertension, obesity, sibutramine.

Связь между ожирением и артериальной гипертензией (АГ) была убедительно доказана во многих исследованиях. Фремингемское исследование, которое охватывало > 1 млн. человек показало, что у лиц среднего возраста с избыточной массой тела (МТ) вероятность развития АГ на 50% выше, чем среди тех, кто не страдает ожирением. Повышение индекса МТ (ИМТ) сопровождалось достоверным увеличением 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.

Для коррекции массы тела используют сибутрамин (Меридиа®, ЭББОТТ, США), ингибирующий захват серотонина и норадреналина, который обеспечивает ускорение наступления чувства сытости и увеличивает расход энергии.

В исследовании STORM (Sibutramine in Obesity Reduction and Management) были убедительно продемонстрированы высокая эффективность препарата в быстром снижении веса — уменьшение окружности талии (ОТ) на 9,2 см и соотношение ОТ и бедер (ОБ) на 10%, улучшение показателей углеводного и липидного обменов: снижение уровня инсулина на 14,9%, С-пептида — на 15,4%, триглицеридов (ТГ) — на 14,7%, липопротеидов очень низкой плотности — на 13,5% и повышение липопротеидов высокой плотности на 21%, и поддержания в течение длительного времени достигнутого “более здорового” веса [1]. 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 больных, у которых в процессе терапии сибутрамином не было достигнуто более чем 5% снижения веса, и увеличение числа сердечных сокращений (ЧСС). Повышение АД имело дозо-зависимый характер и стало причиной отмены сибутрамина у 6% пациентов (10 мг — 1%, 15 мг — 2%, 20 мг — 3%).

Повышение АД на фоне терапии сибутрамином может лимитировать возможности его широкого применения у пациентов с сочетанием АГ и ожирения. В настоящее время критерием для отмены сибутрамина у таких пациентов является увеличение ЧСС в покое >10 уд/мин или САД/ДАД >10 мм рт.ст. при 2 последовательных осмотрах, а у больных с контролируемой ранее АГ — уве-

личение АД >145/90 мм рт.ст. при 2 последовательных осмотрах.

В этой связи особый интерес представляет клинический опыт применения Меридиа® у пациентов с сочетанием ожирения и АГ.

Целью клинического опыта стал анализ возможности применения сибутрамина у пациентов с сочетанием ожирения и АГ.

Основной задачей наблюдения были сравнительная оценка влияния сибутрамина на уровень АД, органопroteкцию и показатели качества жизни (КЖ) у пациентов с ожирением и АГ по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией (АГТ).

Материал и методы

В открытое, клиническое наблюдение были включены 50 пациентов. Они были рандомизированы “методом конвертов” на 2 группы: I группа принимала Меридиа® 10 мг/сут., II группа находилась на “традиционной” АГТ, рекомендованной лечащим врачом на протяжении 12 нед. В обеих группах проводились немедикаментозные мероприятия по изменению питания и повышению физической активности (ФА) для снижения МТ. В наблюдение были включены пациенты в возрасте 18-60 лет и ИМТ > 27 кг/м². Если у пациентов имела место неконтролируемая АГ — АД > 145/90 мм рт.ст. на АГТ, то их не включали. Проводимая АГТ в процессе лечения не изменялась. В наблюдение могли быть включены пациенты с АГ I-III степенями (ст.) и уровнем САД 140-180 мм рт.ст., если на момент включения они не получали АГТ.

В наблюдение не включали пациентов, по крайней мере, с одним из ниже перечисленных признаков:

- Эндокринная АГ
- Серьезные нарушения функции почек (креатинин в 2 раза выше нормы)
- Серьезные нарушения функции печени (печеночные трансаминазы в 2 раза выше нормы)
- Сахарный диабет 1 типа и некомпенсированный сахарный диабет 2 типа
- Злокачественные новообразования
- Беременность и лактация
- Неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

По исходным демографическим и антропометрическим характеристикам сравниваемые группы пациентов не различались между собой (таблица 1).

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ), лабораторное обследование.

Для СМАД использовали аппарат “SpaceLabs 90207” (США). В дневные часы (7:00–23:00) измере-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика
сравниваемых групп

Показатель	Меридиа®	Традиционная терапия
Число пациентов, n	25	25
Возраст, годы	46,8±10,2	43,2±4,4
Длительность АГ, годы	5,5±3,7	7,2±2,4
САД, мм рт.ст. (аускультативный метод)	154,5±22,6	154,2±16,9
ДАД, мм рт.ст. (аускультативный метод)	96,2±12,6	95,3±10,8
Мужчины/женщин, n	10/15	9/16
ИМТ, кг/м ²	34,5±3,4	34,8±3,3
Курят/не курят, n	8/17	9/16
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС, n	16	19
ГХС, n	18	17
МАУ, n	7	7
ГЛЖ, n	18	21
Получали монотерапию, n		
– β-АБ	3	6
– Д	1	3
– АК	12	6
– ИАПФ		14
– АРА II		1
Получали комбинированную терапию	6	9
ИАПФ+Д	3	1
ИАПФ+АК	1	2
АРА II + Д	1	1
ИАПФ + АРА II		

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГХС – гиперхолестеринемия, МАУ – микроальбуминурия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, β-АБ – β-адреноблокаторы, Д – диуретики, АК – антагонисты кальция, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, ЦД – центральное действие.

ния производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00–7:00) – 30 мин. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов; рассчитывался коэффициент Trough-to-peak (Т/Р). Для этого сравнивали 2 показателя: показатель снижения АД в конце интервала между приемами препарата (trough – остаточное действие) и показатель наибольшего снижения АД в течение всего интервала (peak – пиковое действие).

Измерение каротидно-радиальной и каротидно-фemorальной (кр и кф) СПВ осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол наблюдения и оборудование аналогичное таковому в исследовании Complior).

ЭхоКГ выполняли на приборе ALOKA 2000 по стандартной методике.

Для определения количества жировых отложений использовался OMRON BF-306.

Согласно рекомендации Международной рабочей группы по изучению реактивности плечевой артерии (ПА), эндотелий-зависимую дилатацию (ЭЗВД) ПА в пробах с реактивной гиперемией (ПРГ) определяли с помощью ультразвукового исследования с высоким разреше-

Таблица 2

Динамика показателей СМАД
на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/после лечения	“Традиционная” тера- пия Исходно/после лечения
САД ₂₄ , мм рт.ст.*	150,9±13,9/141,7±9,3	153±10,0/146,6±10,1
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.*	96,9±10,6/88,1±9,1	92,0±8,7/90,9±8,6
ЧСС, уд/мин	77,1±5,2/80,4±5,3	76,1±5,1/75,9±4,9

Примечание: * – достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

Таблица 3

Динамика фракции выброса (ФВ)
и массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ)
на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/после лече- ния	“Традиционная” тера- пия Исходно/после лечения
ММЛЖ, г/м ²	195,4±68,7/184,7±68,2	194,2±55,9/189,3±47,1
ФВ, % *	54,1±5,2/59,2±6,6	56,3±5,8/59,1±6,1

Примечание: * – достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

Таблица 4

Динамика скорости распространения пульсовой
волны и ПЗВД на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/после лече- ния	“Традиционная” тера- пия Исходно/после лечения
СПВ кф, м/с*	11,2±1,5/10,4±1,7	10,9±2,8/10,3±2,4
СПВ кр, м/с*	10,2±1,6/9,7±1,7	10,3±2,3/9,9±1,7
ПЗВД, %*	5,2±3,3/6,3±3,5	5,4±3,2/5,7±3,3

Примечание: ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация; * – достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

нием на аппарате VIVID 3 с линейным датчиком 13,5 МГц. Критерием эндотелиальной дисфункции (ЭД) было расширение ПА < 7% или ее сужение. В норме ПА расширяется на 0,2–0,5 мм. По оценкам экспертов, средняя ошибка метода составила 0,04 мм, а максимальная, ошибка не превышала 0,1 мм.

У участников наблюдения оценивали изменение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6мх), показатели субъективной оценки КЖ (Миннесотский опросник качества жизни), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и эректильную функцию у мужчин (опросник МИЭФ).

При статистической обработке результатов использовали пакет статистических программ BMDP. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при значении $p < 0,05$. Для сравнения межгрупповой эффективности разных методов лечения использовали тест Даннетта (Dunnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha = 5\%$).

Таблица 5

Динамика биохимических показателей крови на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/после лечения	“Традиционная” терапия Исходно/ после лечения
ОХС, ммоль/л*	6,8±2,3/6,0±0,6	6,3±1,1/6,2±0,8
ТГ, ммоль/л*	2,9±1,0/1,8±0,4	2,2±0,9/2,1±0,8
Креатинин, ммоль/л	95,6±13,3/96,3±18,1	94,4±17,4/100,7±13,8
Мочевина, ммоль/л	5,6±1,9/5,3±1,1	8,1±1,7/6,2±1,3
Глюкоза натощак, ммоль/л*	6,7±1,1/5,4±0,9	6,6±0,9/6,4±0,7
Калий, ммоль/л	4,6±0,6/4,7±0,5	4,9±0,7/4,5±0,4

Примечание: * — достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в наблюдение представлены в таблице 1.

Результаты наблюдения представлены в таблицах 2-7. Анализ данных свидетельствует о том, что при приеме Меридиа® в большей степени, чем при «традиционной» терапии снижается как САД, так и ДАД на 6,1% и 9,1% против 4,2 % и 1,2% соответственно ($p<0.05$). При этом достоверного повышения ЧСС на фоне терапии Меридиа® не отмечалось.

Меридиа® снижала массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и повышала фракцию выброса (ФВ) на 5,5% и 9,4% соответственно vs 2,5% и 5,1% соответственно ($p<0,05$).

На фоне терапии сибутрамином снижалась кф и кр СПВ на 7,1% и 4,9% соответственно, в сочетании с улучшением показателя поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) на 21,1% ($p<0,05$). В группе “традиционной” АГТ изменение этих показателей было меньшим и составило 5,0%, 3,9% и 5,6% соответственно.

Меридиа® в большей степени, чем “традиционная” терапия снижала уровень общего холестерина (ОХС), ТГ, глюкозы натощак на 11,8%, 37,9%, 19,4% соответственно ($p<0,05$) vs 1,6%, 4,6% и 3%. Причем достоверных изменений этих показателей в группе “традиционной” АГТ по сравнению с исходным уровнем не было.

Сибутрамин значительно лучше, чем “традиционная” терапия влияла на антропометрические показатели. Она снижала ИМТ, ОТ/ОБ и процент жировых отложений на 12,7%, 8,1% и 20,9% соответственно vs 2,5%, 1,1% и 1,6% ($p<0,05$).

Меридиа® в большей степени, чем “традиционная” АГТ улучшала практически все показатели КЖ, увеличивала дистанцию, проходимой пациентом при Тбмх. Она также оказывала более выраженное нормализующее влияние на психо-эмоциональный статус пациентов и эректильную

Таблица 6

Динамика ИМТ (кг/м²), ОТ/ОБ и процента жировых отложений на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/ после лечения	“Традиционная” терапия Исходно/после лечения
ИМТ (кг/м ²)*	34,6±3, 9/30,2±2,1	32,1±3,2/31,3±3,1
ОТ/ОБ*	0,99±0,06/0,91±0,05	0,95±0,07/0,96±0,08
% жировых отложений*	54,6±6,9/43,2±5,8	50,2±6, 1/49,4±5,9

Примечание: * — достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

Таблица 7

Динамика показателей КЖ, эректильной функции, показателей тревожности и депрессии на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/после лечения	“Традиционная” терапия Исходно/после лечения
Миннесотский опросник КЖ, баллы*	46,9±12,2/34,1±11,3	44,1±12,6/41,4±12,1
Физическое функционирование, баллы*	39,1±12,7/32,8±11,1	42,5±12,9/39,1±12,1
Социальное функционирование, баллы	48,1±14,2/41,3±13,1	45,7±13,6/43,4±13,4
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы*	28,9±11,5/21,3±11,1	30,1±11,7/28,2±11,3
Здоровье в целом, баллы*	26,8±9,3/ 15,4±8,9	27,7±9,1/25,4±8,8
Жизненная энергия, баллы	31,7±14,6/24,7±11,5	30,1±11,3/28,5±10,9
МИЭФ, баллы*	16,1±5,2/22,4±7,2	18,6±6,1/18,4±5,9
Подшкала тревоги HADS*	17,8±4,6/11,2±3,9	18,1±4,7/17,3±4,6
Подшкала депрессии HADS*	19,6±5,2/11,3±3,1	18,2±5,1/18,1±5,1
КЖ по визуально-аналоговой шкале	6,9±2,3/7,1±2,4	6,3±2,1/6,4±2,2
Дистанция при Тбмх, м*	376±22/402±24	368±24/382±27

Примечание: * — достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

функцию у мужчин, улучшая ее на 39,1% vs ее ухудшения на “традиционной” терапии на 1,1%.

Необходимо отметить, что при терапии Меридиа® не было отмечено повышения АД ни у одного из участников наблюдения. В одном случае увеличивалась ЧСС > 10 уд./мин, что потребовало

отмены препарата, т. к. тахикардия не уменьшалась при назначении препарата Тарка® и β-АБ (метопролол 100 мг/сут.).

Обсуждение

Полученные результаты еще раз показали, что Меридиа® у пациентов с ожирением и АГ не вызывает повышения АД. Полученные результаты в значительной мере совпадают с результатами исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) [2], которое впервые поставило своей целью оценить влияние медикаментозного снижения веса на жесткие конечные точки у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Опубликованные результаты 6-недельного вводного периода убедительно показали, что на терапии Меридиа® отмечается не только снижение веса, но АД.

Даже при краткосрочной терапии на фоне применения Меридиа® отмечается существенное

улучшение эластичности крупных сосудов и ПЗВД, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата на эндотелиальную функцию, что также совпадает с ранее полученными данными [3,4]. Особенно важно, что терапия Меридиа® не только улучшает антропометрические показатели и уменьшает жировые отложения, но и нормализует показатели КЖ, психо-эмоционального состояния и эректильной функции у мужчин.

Выводы

Меридиа® у пациентов с ожирением и АГ в большей степени улучшает показатели гемодинамики, углеводного и липидного обменов, антропометрические характеристики, оказывает органопroteкцию и повышает КЖ, чем традиционная терапия.

На фоне краткосрочной терапии Меридиа® у пациентов с ожирением и АГ происходит снижение САД и ДАД и не отмечено достоверное повышение ЧСС.

Литература

1. Campbell I. The STORM report: implications for care The British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2001; 1(2): 118-21.
2. 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.
3. 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.
4. Zannad F, 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.

Поступила 10/04-2009