

Е.И. Митченко, д.м.н., профессор, В.Ю. Романов, к.м.н., отдел дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

## Лечение ожирения у пациентов с артериальной гипертензией

За последнее десятилетие ожирение стало одним из самых быстро прогрессирующих хронических заболеваний в мире, распространенность которого приобрела характер неинфекционной эпидемии. Согласно данным ВОЗ в 2003 г. около 1,7 млрд человек на планете имели избыточную массу тела или ожирение. Средняя продолжительность жизни лиц с ожирением на 8-10 лет короче, чем у людей с нормальной массой тела [2]. В конце 2010 года опубликованы данные анализа зависимости между индексом массы тела (ИМТ) и смертностью от всех причин по результатам ряда проспективных исследований, которые продемонстрировали, что у людей европеоидной расы избыточный вес и ожирение ассоциируются с повышением данного показателя.

Избыточная масса тела в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), причем по своей значимости ожирение не уступает таким факторам риска, как повышенное артериальное давление (АД) или курение. Результаты исследования по изучению влияния ожирения на показатели смертности, в котором участвовало 576 785 мужчин и 588 369 женщин, продемонстрировали, что повышенный ИМТ служил предиктором сердечно-сосудистой смертности, особенно у мужчин (относительный риск 2,9), а риск смертности от всех причин, включая ССЗ и рак, прогрессивно повышался во всем диапазоне показателей ИМТ, соответствующих ожирению I-III степени у мужчин и женщин всех возрастных групп.

К сожалению, Украина занимает одно из ведущих мест по распространенности ожирения среди европейских стран. По результатам популяционного исследования, проходившего в период 2009-2012 гг., по выявлению 20 факторов риска среди городского населения в г. Днепрпетровске обнаружено, что 70,7% респондентов имеют избыточную массу тела и ожирение, а у 77,32% женщин и 62,26% мужчин диагностированы признаки абдоминального ожирения (рис.).

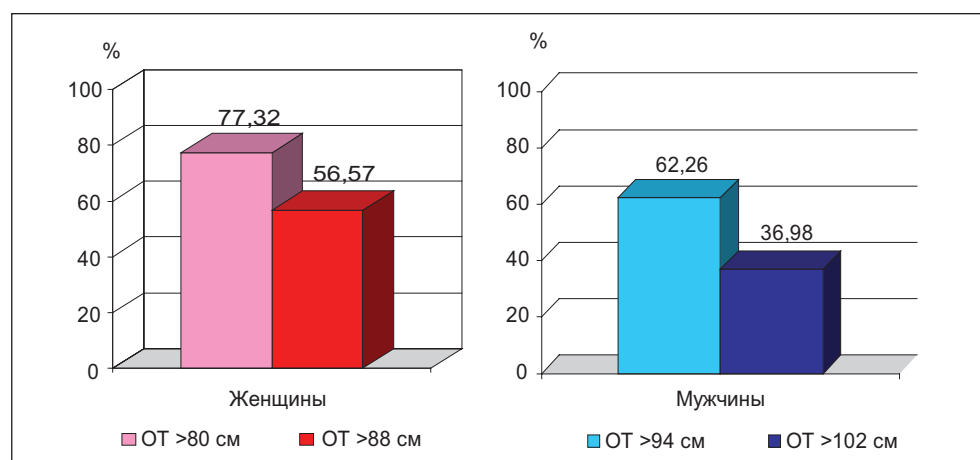


Рис. Распространенность абдоминального ожирения в Украине по данным популяционного исследования в г. Днепрпетровске (2009-2012 гг.)

Исследование INTERHEART показало, что абдоминальное ожирение является намного более значимым детерминантом ССЗ, чем ИМТ во многих этнических группах. Абдоминальный тип ожирения является одним из важнейших факторов риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа и выявляется у 90% пациентов с данной патологией. Field et al. выявили, что заболеваемость СД у мужчин и женщин с избыточной массой тела (ИМТ 25-30 кг/м<sup>2</sup>) в течение 10 лет была выше в 3,5 и 4,6 раза соответственно по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ (18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>), и этот относительный риск увеличивался по экспоненте с дальнейшим увеличением степени ожирения. Риск развития СД у больных с ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup> был приблизительно в 20 раз выше по сравнению с исследуемыми с нормальной массой тела.

В то же время по результатам 12-летнего наблюдения, включившего 43 457 женщин в возрасте от 40 до 64 лет, было показано, что снижение массы тела на 5-10% сопровождалось уменьшением общей смертности на 20% и сердечно-сосудистой смертности на 9%. Уменьшение степени ожирения ассоциируется с оптимизацией уровня АД, что было продемонстрировано в ряде крупных многоцентровых исследований. В одном из них снижение массы тела

в результате активных профилактических мер через 18 мес наблюдения составило в среднем 3,9 кг, что сопровождалось снижением диастолического АД (ДАД) на 2,3 мм рт. ст. и систолического АД (САД) на 2,9 мм рт. ст. Существуют убедительные доказательства того, что уменьшение массы тела может предотвратить или замедлить развитие СД у лиц с ожирением. В исследовании Nurses Health Study у женщин, похудевших за 10 лет более чем на 5 кг, риск диабета снижался на 50% и более. Снижение степени ожирения ассоциируется с уменьшением выраженности дислипидемий, что было подтверждено результатами Шведского исследования. Так, у больных, похудевших на 2,4 кг и более за год, было выявлено достоверное снижение концентрации триглицеридов, а у тех, кто похудел на 6,9 кг и более — достоверное увеличение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению ожирения у взрослых 2008 г. эффективная терапия ожирения может приводить к уменьшению количества и дозы препаратов, необходимых для лечения сопутствующей патологии. В клинической практике целевыми значениями, на которые следует ориентироваться врачу

и >3% у лиц с диабетом), то лечение продолжают. В Европейских рекомендациях по лечению ожирения у взрослых 2008 г. представлен алгоритм ведения пациентов с ожирением (табл.).

За последние несколько лет арсенал препаратов для снижения веса значительно уменьшился. Поэтому в настоящее время внимание привлекают комплексные натуральные препараты для лечения избыточной массы тела, содержащие растительные компоненты, способные эффективно снижать массу тела, не вызывая при этом побочных эффектов. К ним, безусловно, можно отнести отечественное лекарственное средство (ЛС) Стифимол производства ПАО «Киевский витаминный завод», 1 капсула которого содержит 0,1 г экстракта гарцинии камбоджийской (что соответствует содержанию кислоты гидроксилимонной 0,05 г) хрома пиколината 0,0001 г, L-тирозина 0,5 г, левокарнитина (L-карнитина) 0,015 г, водорослей бурых сухого экстракта (*Fucus vesiculosus* L.) в пересчете на йод 0,037 мг. Гарциния камбоджийская является одним из основных растительных источников гидроксилимонной кислоты (ГЛК), которая обеспечивает эффективный механизм физиологического снижения массы тела за счет снижения активности фермента цитратлидазы, что в свою очередь подавляет образование ацетил-КоА и ограничивает дальнейший синтез жирных кислот через малонил-КоА. В то же время под действием ГЛК происходит активация фермента карнитинацил-трансферазы, благодаря чему активизируется образование карнитина и, соответственно, усиливается транспорт внутриклеточных жирных кислот в митохондрии и их окисление. Регулирующее влияние ГЛК на аппетит заключается в ее опосредованном воздействии на активность нейронов гипоталамуса, отвечающих за чувство голода и сытости. Блокируя образование жирных кислот из углеводов, ГЛК приводит к повышению гликогена в печени, что поддерживает необходимую концентрацию глюкозы, при которой нейроны гипоталамуса не стимулируют аппетит. В некоторых исследованиях было показано, что на фоне приема ГЛК отмечалось уменьшение массы тела в среднем на 5 кг за 2 мес, снижение уровня холестерина на 14% больше, чем в контрольной группе, при этом характерной особенностью было отсутствие у пациентов желания употреблять продукты, содержащие большое количество легкоусвояемых углеводов. Также в эксперименте было изучено влияние экстракта (1 г/кг веса) гарцинии камбоджийской на липидный обмен. У крыс-альбиносов было отмечено отсутствие постпрандиального повышения уровня липидов в сыворотке крови и снижение перекисного окисления липидов с образованием свободных



Е.И. Митченко

радикалов. В исследованиях последних лет была продемонстрирована дополнительная терапевтическая эффективность ГЛК. Японскими учеными в эксперименте на животных была показана возможность ускорять метаболизм углеводов и жиров как в покое, так и при физических нагрузках. Влияние на обмен инсулина гарцинии камбоджийской изучалось в эксперименте японскими учеными: уровни инсулина в сыворотке подопытных мышей, пролеченных 3,3% экстрактом данного растения в течение 4 нед, были ниже, чем в группе контроля. В эксперименте на мышах для изучения острого токсического действия при внутривенном введении использовались три дозы препарата (терапевтическая — 100 мг/кг, 5- и 10-кратная терапевтической). Установлено, что по параметрам острой токсичности при внутривенном введении мышам и крысам препарат Стифимол относится к V классу токсичности (практически нетоксичные вещества). Физиологические, гематологические, биохимические и гистоморфологические показатели подопытных животных не отличались от таковых у интактных животных и не выходили за пределы физиологической нормы для данного вида.

Другим важным компонентом препарата, способным оказывать влияние на показатели массы тела, является ароматическая альфа-аминокислота тирозин, которая представлена оптической изомерной L-формой. L-тирозин — заменимая аминокислота, которая образуется из фенилаланина и входит в состав почти всех белков, в частности пепсина и инсулина. Из тирозина в организме синтезируется ряд важных веществ: тирамин и 3,4-дигидроксифенилаланин — предшественники катехоламинов, а также диодтирозин, из которого образуется тироксин. Тирозин является предшественником нейромедиаторов норадреналина, адреналина и дофамина. Одним из главных органов-мишеней для катехоламинов в организме является жировая ткань. Адреналин и норадреналин стимулируют в ней липолиз через  $\beta_1$ -адренорецепторы, которые через систему цАМФ активируют (путем фосфорилирования) «гормончувствительную» липазу триацилглицеролов. Адреналин вызывает также липолиз триацилглицеролов в мышечных клетках через систему цАМФ. Эта аминокислота участвует в регуляции настроения; недостаток тирозина приводит к дефициту норадреналина, что в свою очередь приводит к депрессии. Тирозин, подавляя аппетит, способствует уменьшению количества адипозной ткани, инициирует выработку мелатонина. Составляющей ЛС Стифимол является L-карнитин, который способен повышать проницаемость клеточных мембран для

Таблица. Руководство по определению начального уровня вмешательства, который необходимо обсудить с пациентом

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ОТ, см		Коморбидность
	Мужчины <94 Женщины <80	Мужчины >94 Женщины >80	
25,0-29,9	L	L	L±D
30,0-34,9	L	L	L±D
35,0-39,9	L±D	L±D	L±D±S
>40,0	L±D±S	L±D±S	L±D±S

L — модификация образа жизни (диета + физическая активность); D — медикаментозная терапия; S — хирургическое лечение.

жирных кислот, что ассоциируется с увеличением утилизации липидов и замедлением скорости адипогенеза в подкожно-жировых депо. Таким образом, прием L-карнитина сопровождается снижением массы жировой ткани, повышением окисления жиров, уменьшением образования свободных радикалов. В состав данного ЛС входит также пиколилат хрома, который регулирует утилизацию глюкозы на клеточном уровне и способствует поддержанию нормального физиологического уровня глюкозы в крови.

Таким образом, появление на фармацевтическом рынке Украины отечественного ЛС Стифимол производства ПАО «Киевский витаминный завод», содержащего натуральные растительные компоненты для эффективного снижения массы тела, является актуальным. Целью данного исследования была оценка эффективности и переносимости ЛС Стифимол (производства ПАО «Киевский витаминный завод», Украина) у лиц с гипертонической болезнью (ГБ) и ожирением.

#### Материалы и методы

В исследование было включено 58 пациентов с ГБ I-II степени 2 степени и ожирением I-III степени, которые находились на амбулаторном и/или стационарном лечении в отделе дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Все исследуемые составили две клинические группы: 1-я группа – 30 пациентов (средний возраст 55,1 ± 2,9 года) с ГБ I-II ст. 1-2 ст., ожирением II-III ст., которым к диетическим рекомендациям было добавлено ЛС Стифимол. Во 2-ю группу вошли 28 больных (средний возраст 53,2 ± 2,7 года) с ГБ I-II ст. 1-2 ст. и ожирением II-III ст., которые выполняли только диетические рекомендации. СД имели 12 пациентов 1-й группы и 8 больных 2-й группы.

Всем пациентам были даны рекомендации по соблюдению низкокалорийной диеты с повышенным содержанием клетчатки, витаминов и других биологически активных компонентов (злаки и цельнозерновые продукты, овощи, фрукты, орехи, зелень и др.), ограничением употребления легкоусвояемых углеводов (сахар, сладости, выпечка, хлебобулочные и макаронные изделия из муки высших сортов). Выполнение данных рекомендаций должно было бы обеспечить 15-30% снижение потребления энергии (калорий) по сравнению с привычным или дефицит энергии примерно в 500-600 ккал в день у пациента с избыточной массой.

Диагноз ГБ выставлялся согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов 2008 г. ГБ у всех исследуемых больных соответствовала I-II ст., 1 и 2 ст.

Определение степени ожирения проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997) с расчетом ИМТ по формуле: ИМТ = масса тела/рост<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>).

Избыточная масса тела определялась при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение I ст. – при ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение II и III ст. определялись при значениях этого показателя от 35,0 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> и более 40 кг/м<sup>2</sup> соответственно. Абдоминальное ожирение верифицировалось при окружности талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см.

Методы исследования включали: определение роста и веса пациента с дальнейшим расчетом ИМТ, определение ОТ, измерение офисного АД, определение основных биохимических показателей сыворотки крови (АЛТ, АСТ, КФК, креатинина, глюкозы, инсулина), а также общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), коэффициента атерогенности плазмы. Проводился иммуноферментный анализ количественного определения инсулина в плазме крови человека с последующей оценкой чувствительности тканей к инсулину с помощью индекса НОМА. Данный показатель рассчитывали по формуле: уровень инсулина (мЕд/мл) × глюкоза крови натощак (ммоль/л) / 22,5. При индексе НОМА выше 2,77 усл. ед. диагностировали инсулинорезистентность.

Схема приема исследуемого препарата: больным назначался препарат Стифимол в дозе 1 капсула 3 раза в день перед едой,

запивая стаканом воды. Курс лечения для всех пациентов составил 8 нед.

После 4 нед приема препарата проводилось повторное обследование пациента с определением динамики массы тела, офисного АД, оценкой переносимости препарата и анализом возможных побочных реакций.

Курс лечения для всех пациентов составил 8 нед. В конце исследования всем больным проводилось повторное определение всех антропометрических, биохимических параметров, измерение АД, анализ приверженности к терапии и переносимости препарата. В качестве базисной терапии все испытуемые получали лечение с использованием подобранной комбинации препаратов (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, аспирина, статины). Базисная гипогликемическая терапия у пациентов с СД в течение исследования не изменялась.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистических пакетов Statistica ver. 5.5 и SPSS ver. 10.5.

#### Результаты

Через 8 нед уменьшение ОТ, массы тела и ИМТ отмечено у всех пациентов. Более динамичное изменение данных показателей было отмечено у больных 1-й группы, которым дополнительно было назначено ЛС Стифимол. Снижение ОТ составило 1,7%, массы тела 2,3%, ИМТ 6,6%, в то время как во 2-й группе указанные характеристики уменьшились на 0,6, 1,2 и 3,8% соответственно. Данные изменения ассоциировались с тенденцией к оптимизации показателей углеводного обмена в обеих группах, но более выраженной динамика изучаемых показателей была выявлена у пациентов 1-й группы. Снижение уровня инсулина с 17,6 ± 1,2 до 13,8 ± 2,1 ЕД/мл, индекса НОМА с 4,5 ± 0,3 до 3,4 ± 0,8 усл. ед. свидетельствовало об уменьшении выраженности гиперинсулинемии и улучшении чувствительности периферических тканей к инсулину у пациентов, получавших исследуемый препарат.

Полученные результаты согласуются с данными контролируемого рандомизированного исследования, в котором приняли участие 316 пациентов с избыточной массой тела и ожирением, изучавшего влияние динамики массы тела на биомаркеры воспаления. Было выявлено, что снижение массы тела на 5-10% повышает чувствительность к инсулину наряду с незначительным увеличением плазменного уровня адипонектина, снижением концентрации С-реактивного белка, интерлейкина-6 и растворимой формы рецептора к фактору некроза опухоли в плазме крови, что указывает на улучшение функции жировой ткани.

Анализ показателей липидограммы исходно продемонстрировал превышение целевых значений общего ХС, ХС ЛПНП у пациентов обеих групп, несмотря на прием статинов до начала исследования. На фоне соблюдения низкокалорийной диеты было достигнуто снижение данных показателей в обеих группах, причем в 1-й группе удалось достичь целевых значений общего ХС и ХС ЛПНП (4,0 ± 0,3 и 1,9 ± 0,2 ммоль/л соответственно), также у данного контингента больных отмечалась тенденция к нормализации уровня триглицеридов.

Наши результаты подтверждают литературные данные о возможности гаринии камбоджийской оптимизировать показатели липидного обмена за счет снижения перекисного окисления липидов, что было доказано в эксперименте японскими учеными. В другом исследовании продемонстрировано, что у пациентов с метаболическим синдромом снижение массы тела на 7% уменьшает встречаемость компонентов метаболического синдрома.

Хорошо известным является факт взаимосвязи между снижением избыточной массы тела и нормализацией уровней АД (класс рекомендаций I, уровень доказательств А). Происходит это во многом благодаря гемодинамическим и нейрогуморальным факторам. Уменьшение степени ожирения ассоциируется со снижением сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления, замедлением частоты сердечных сокращений. С другой

стороны, отмечается снижение уровней норадреналина и альдостерона плазмы, активности ренина и ангиотензинпревращающего фермента. Наши данные продемонстрировали, что в конце наблюдения у пациентов 1-й и 2-й групп отмечались тенденции к снижению офисного как САД (с 149,1 ± 3,3 до 141,4 ± 3,1 и с 145,9 ± 3,4 до 132,8 ± 3,8 мм рт. ст.), так и ДАД (с 95,5 ± 2,1 до 91,7 ± 2,5 и с 92,1 ± 2,1 до 81,8 ± 2,9 мм рт. ст.) соответственно. Данные изменения сопровождались снижением частоты сердечных сокращений в обеих группах.

В настоящее время пандемия ожирения является неизбежным следствием того, что большая часть населения оказалась в условиях благоприятствующих малоподвижному образу жизни и избыточному поступлению калорий с пищей. Во всех регионах мира прогнозируется дальнейший рост числа тучных людей и предполагается, что к 2025 г. ожирением будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. С распространением ожирения увеличивается частота ассоциированных с ним тяжелых соматических заболеваний: СД 2 типа, артериальной гипертензии, ИБС, атеросклероза, онкологической патологии и др. Медикаментозная терапия ожирения является составным элементом комплексной программы по снижению массы тела, включающей соблюдение диетических рекомендаций, физическую активность, модификацию образа жизни, в связи с чем использование безопасных и эффективных лекарственных препаратов для лечения пациентов с избыточной массой тела является приоритетной задачей. Важно отметить, что зарегистрированное в Украине ЛС Стифимол характеризуется благоприятным соотношением «польза/риск» и может считаться рациональной составляющей в комплексной терапии больных с ожирением и связанными с ним кардиометаболическими осложнениями.

За время проведения исследования терапия препаратом Стифимол (производства ПАО «Киевский витаминный завод», Украина) в дозе 1 капсула 3 раза в сутки

на протяжении 8 нед приема хорошо переносилась пациентами при отсутствии побочных эффектов и динамики ферментов крови. Через месяц после завершения приема препарата Стифимол у больных обеих групп сохранялись достигнутые положительные тенденции в показателях углеводного и липидного обменов.

#### Выводы

1. Присоединение к низкокалорийной диете ЛС Стифимол в дозе 1 капсула 3 раза в день на протяжении 8 нед у пациентов с ГБ и ожирением сопровождалось более выраженным уменьшением проявлений абдоминального ожирения, массы тела и ИМТ на 1,7, 2,3 и 6,6% соответственно по сравнению с пациентами, которым были даны только диетические рекомендации, что ассоциировалось с оптимизацией углеводного и липидного обменов, показателей офисного АД.

2. У пациентов с ГБ и ожирением применение комбинации низкокалорийной диеты и ЛС Стифимол в дозе 1 капсула 3 раза в день на протяжении 8 нед позволило оптимизировать чувствительность периферических тканей к инсулину (снижение индекса НОМА с 4,5 ± 0,3 до 3,4 ± 0,8 усл. ед.) в основном за счет уменьшения проявлений гиперинсулинемии.

3. Прием ЛС Стифимол в дозе 1 капсула 3 раза в день на протяжении 8 нед на фоне низкокалорийной диеты у пациентов с ГБ и ожирением ассоциировался с достижением целевых уровней общего ХС, ХС ЛПНП, тогда как выполнение только диетических рекомендаций сопровождалось тенденцией к снижению уровней данных показателей.

4. Препарат Стифимол (производства ПАО «Киевский витаминный завод», Украина) продемонстрировал высокую безопасность и хорошую переносимость наряду с отсутствием побочных реакций у исследуемых пациентов.

Список литературы находится в редакции. 3

**СТИФІМОЛ**  
Лікарський препарат для схуднення,  
з клінічно доведеною ефективністю

- ✓ Знижує апетит
- ✓ Зменшує масу тіла
- ✓ Регулює обмін речовин в організмі

Стифимол  
100 капсул  
засіб, що застосовується при ожирінні  
знижує апетит

**КІЄВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
Кієво-Володимирська, 10  
www.vitamin.com.ua