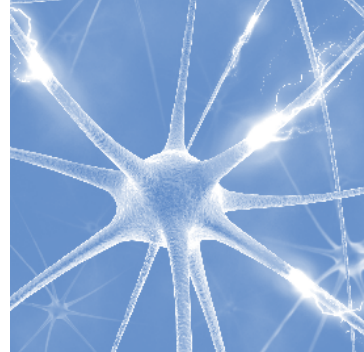


Взаимосвязь ожирения и артериальной гипертензии: как влияние на аппетит может снизить артериальное давление?



Аметов А.С.¹,
Пьяных О.П.^{1, 2},
Голодников И.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

² Клиника Hadassah Medical Moscow – официальный филиал израильского госпиталя Hadassah, 121205, г. Москва, Российская Федерация

За последние полвека произошел бурный рост количества случаев ожирения ввиду существенного изменения образа жизни. В первую очередь это обусловлено легкодоступностью высококалорийной рафинированной пищи и снижением физической активности. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. число людей с избыточной массой тела и ожирением составило 2 млрд более того, проблема актуальна и в детском возрасте – избыточная масса тела выявлена у 41 млн детей младше 5 лет и у 340 млн человек от 5 до 19 лет (WHO Fact sheet, 2017). С увеличением массы жировой ткани происходит увеличение частоты ряда сопутствующих патологий, например сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени, онкопатологии, синдрома обструктивного апноэ сна.

В данной статье разобрана патогенетическая связь повышения артериального давления с ожирением, а также рассмотрено, как снижение массы тела влияет на изменение артериального давления, особенно в рамках медикаментозной коррекции избытка жировой ткани.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аметов А.С., Пьяных О.П., Голодников И.И. Взаимосвязь ожирения и артериальной гипертензии: как влияние на аппетит может снизить артериальное давление? // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 00–00. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-00-00>

Статья поступила в редакцию 00.00.2021. **Принята в печать** 00.00.2021.

Ключевые слова:

ожирение, лишняя масса тела, артериальное давление, похудение, сибутрамин, инсулинорезистентность

Relationship between obesity and hypertension: how can the effect on appetite reduce blood pressure?

Ametov A.S.¹,
Pyanykh O.P.^{1,2},
Golodnikov I.I.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

² Hadassah Medical Moscow Clinic – the official branch of the Israeli Hadassah Hospital, 121205, Moscow, Russian Federation

Over the past half century, there has been a rapid increase in the number of cases of obesity, due to a significant change in lifestyle. First of all, this can be attributed to the easy availability of high-calorie foods and a decrease in physical activity. So, according to World Health Organization (WHO), the number of overweight and obese people was 2 billion people in 2016, moreover, the problem is relevant among children – overweight was detected in 41 million children under 5 years old and in 340 million people from 5 to 19 years old (WHO Fact sheet, 2017). In addition to the fact that obesity is an aesthetic defect, with increasing weight there is an increase in the frequency of a number of comorbidities, for example, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and obstructive sleep apnea syndrome. At the end of the 20th century, it also became clear that overdeveloped adipose tissue was associated with arterial hypertension.

Keywords:

obesity, overweight, blood pressure, weight loss, sibutramine, insulin resistance

This article discusses the pathogenetic relationship of increased blood pressure (BP) and the presence of obesity, and also considers how weight loss affects the change in blood pressure, especially in the framework of drug correction of excess adipose tissue.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Ametov A.S., Pyanykh O.P., Golodnikov I.I. Relationship between obesity and hypertension: how can the effect on appetite reduce blood pressure? *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (2): 00–00. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-00-00> (in Russian)

Received 00.00.2021. **Accepted** 00.00.2021.

Как связаны избыточная масса тела и регуляция артериального давления?

Артериальное давление (АД) зависит от двух ключевых факторов – тонуса сосудов и натрийуреза. За тонус сосудов в большей степени отвечает симпатическая нервная система, а за регуляцию выделения натрия – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Баланс данных систем при ожирении нарушается в первую очередь.

Избыточное количество жировой ткани сильно коррелирует с эндотелиальной дисфункцией, связанной с активацией окислительного стресса, нарушением действия оксида азота и повышением уровня пероксинитрита [1, 2]. В основе эндотелиальной дисфункции лежит субклиническое воспаление жировой ткани, которое характеризуется выделением медиаторов воспаления, например интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО α), повышение уровня которых коррелирует с развитием ожирения [2]. ФНО α снижает продукцию оксида азота, нарушая тем самым эндотелий-зависимую вазодилатацию, способствуя развитию артериальной гипертензии (АГ) [3].

Избыточное количество интерлейкина-6/ФНО α также способно активировать рецепторы инсулина. Однако процесс идет не по физиологическому пути за счет фосфорилирования остатка тирозина, как это делает инсулин, а за счет активации серинкиназы сообразно запускается фосфорилирование другой аминокислоты – серина, в том числе и в субстрате инсулинового рецептора-1, в совокупности приводя к инактивации субстрата инсулинового рецептора-1 или его разрушению, а также к блокированию фосфорилирования тирозина. Данный механизм нарушает внутриклеточный каскад инсулина и его действие, приводя к инсулинорезистентности [4].

Инсулинорезистентность/гиперинсулинемия вызывает задержку выведения натрия почками [5], инициирует активацию РААС [6, 7], усиливает активность симпатической нервной системы [8], увеличивает периферическое и внутрипочечное сосудистое сопротивление [9, 10]. В метаанализе F. Wang и соавт. (2017) оценивали относительный риск развития (ОР) АГ в зависимости от уровня инсулина натощак и индекса НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину). В анализ включили 11 исследований с общим количеством участников 55 059, из них у 10 230 диагностирована АГ. Результаты показали, что ОР АГ для повышенного уровня инсулина натощак 1,54 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,34–1,76],

для индекса НОМА-IR 1,43 (95% ДИ 1,27–1,62). Более того, риск развития АГ у женщин при повышенном уровне инсулина натощак (ОР 2,07; 95% ДИ 1,19–3,60) выше, чем у мужчин (ОР 1,48; 95% ДИ 1,17–1,88) [11]. Исследователи не нашли конкретного ответа, почему риск выше у женщин, однако предположили, что дело в разном распределении жировой ткани у женщин и мужчин.

Кроме того, адипоциты человека обладают собственной РААС, в них обнаружены ангиотензиноген, ренин/ренин-подобные вещества, ангиотензин-превращающий фермент, рецепторы ангиотензина 1-го и 2-го типов [12]. Исследование лиц с ожирением показали, что уменьшение кровотока через подкожную жировую ткань брюшной полости сопровождается высвобождением ангиотензина 2-го типа. Авторы исследования предположили, что данный процесс обусловлен влиянием симпатической нервной системы, активность которой выше при ожирении. Предполагается, что выделение ангиотензина 2-го типа адипоцитами вносит существенный вклад в повышение АД на фоне ожирения [13, 14].

Помимо инсулинорезистентности, ожирение сопровождается развитием синдрома обструктивного апноэ сна. Частота синдрома обструктивного апноэ сна в общей популяции колеблется от 5 до 10%, у лиц с ожирением распространенность более 30%, а по другим данным, – от 50 до 98% [15]. Избыточное количество жировой ткани в области шеи способствует спаданию дыхательных путей во время сна, а в области грудной клетки и брюшной полости не дает легким полностью расправиться [16]. В совокупности эти два фактора провоцируют гиповентиляцию и паузы в дыхании [17]. Пауза в дыхании сопровождается снижением насыщения гемоглобина кислородом, т.е. падением уровня кислорода и задержкой углекислого газа. В ответ на это происходит активация периферических хеморецепторов, например синокаротидной зоны, и стимуляция дыхательного центра продолговатого мозга [18]. В ответ на стимул продолговатый мозг активирует симпатическую нервную систему, провоцируя увеличение частоты дыхательных движений и вазоконстрикцию, также увеличивая АД [19]. Аналогично инсулинорезистентности синдром обструктивного апноэ сна увеличивает риск развития АГ. Приведем данные метаанализа с участием 51 623 человек. ОР резистентной АГ на фоне синдрома обструктивного апноэ сна 2,84 (95% ДИ 1,7–3,98), ОР легкой АГ 1,18 (95% ДИ 1,09–1,27), ОР умеренной АГ 1,32 (95% ДИ 1,19–1,43) и тяжелой АГ 1,56 (95% ДИ 1,29–1,84) [20]. Эти результаты логично согласуются с описанным выше патогенезом.

Роль снижения массы тела в нормализации артериального давления

Основой лечения ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) считают снижение и последующее поддержание массы тела, достижение которого должно начинаться с модификации образа жизни, т.е. с коррекции питания, расширения физической нагрузки, нормализации суточного ритма сна и бодрствования, повышения стрессоустойчивости в обязательном порядке и на постоянной основе. Показано, что снижение массы тела по крайней мере на 5 кг уменьшает систолическое АД на 4,44 мм рт.ст., диастолическое АД на 3,57 мм рт.ст. [21]. Сегодня существуют 3 основных способа снижения массы тела: модификация образа жизни, медикаментозная терапия и бариатрическая хирургия. Изменение образа жизни – основа в управлении метаболизмом жира и обязательно на всех этапах лечения ожирения. Использование любого из трех методов позволяет добиться существенного снижения активности симпатической нервной системы и РААС, что, вероятно, обуславливает снижение АД. Например, обучение пациентов принципам рационального питания и необходимости достаточной физической активности на временном промежутке от 1 до 2 лет позволяет снизить систолическое АД на 2,03 мм рт.ст. (ДИ 2,91–1,15), диастолическое АД на 1,38 мм рт.ст. (ДИ 1,92–0,83). Помимо влияния на АД, есть очевидный положительный эффект на параметры углеводного и липидного обмена [22].

Медикаментозная коррекция массы тела

В России на 2020 г. официально зарегистрированы 3 препарата с показанием «ожирение»: сибутрамин, орлистат и лираглутид. На примере сибутрамина рассмотрим эффективность медикаментозной терапии при снижении массы тела, а также напомним схему регуляции аппетита, уменьшение которого и относят к основному эффекту сибутрамина.

Сибутрамин – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, при этом сам сибутрамин не способен стимулировать постсинаптические рецепторы серотонина из-за очень слабой аффинности к ним [23]. Наличие у сибутрамина способности ингибировать обратный захват норадреналина, основного медиатора симпатической нервной системы, означает возможность лекарственного препарата усиливать/продолжить активность симпатической нервной системы, тем самым влияя на тонус сосудов. Данный теоретический эффект был неоднократно проверен в клинических исследованиях, результаты которых приведены ниже.

У млекопитающих обнаружено всего 14 типов серотониновых рецепторов, однако фармацевтическими мишенями для снижения массы тела считают только некоторые из них – 5-HT_{1B}R, 5-HT_{2C}R и 5-HT₆R [24]. Данные рецепторы преимущественно расположены в ядрах гипоталамуса и отвечают за регуляцию приема пищи [25].

Увеличение биодоступности серотонина (действие сибутрамина) или же прямая стимуляция рецепторов 5-HT_{1B}R и 5-HT_{2C}R регулирует активацию проопиомеланокортина/

кокаина-амфетаминового регулируемого транскрипта (CART) и агути-родственного белка (AgRP)/нейропептид Y (NPY) высвобождающих нейронов в дугообразном ядре гипоталамуса. Анорексигенные нейроны проопиомеланокортина, экспрессирующие и 5-HT_{2C}R, деполаризуются при активации рецептора и высвобождают α -меланоцит-стимулирующий гормон (α -MSH), который, в свою очередь, активирует рецептор меланокортина 4 второго порядка (MC 4R), экспрессирующие нейроны, главным образом паравентрикулярные ядра гипоталамуса. Сопутствующая активация 5-HT_{1B}R, экспрессируемых на орексигенных нейронах AgRP/NPY в пределах дугообразного ядра, вызывает гиперполяризацию мембраны и последующее ингибирование высвобождения соответствующих нейропептидов. Ингибирующая активация 5-HT_{1B}R также ослабляет тормозящее постсинаптическое влияние на нейроны проопиомеланокортина/CART, дополнительно усиливая анорексигенное действие [26–29]. Последующая нейроэндокринная передача способствует насыщению и снижению аппетита.

На системном уровне схему регуляции аппетита можно представить следующим образом: вся афферентная информация при системном и моментном запросе энергетических ресурсов концентрируется на дугообразном ядре, оттуда она поступает в центр сытости (вентромедиальные и паравентрикулярные ядра) и центр голода (латеральная область гипоталамуса). Вся эфферентная иннервация паравентрикулярных ядер усиливает катаболизм, а латеральная область гипоталамуса усиливает анаболизм (рис. 1).

Рассмотрим 3 исследования сибутрамина в рамках снижения массы тела и влияния на сердечно-сосудистую систему.

Исследование 2000 г. **STORM** (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) – двойное слепое рандомизированное. Его цель – оценка поддержания достигнутой массы тела после 6 мес приема сибутрамина в дозе 10 мг/сут в сочетании с низкокалорийной диетой у 605 пациентов с ожирением (индекс массы тела 30–45 кг/м²). По истечению первых 6 мес 467 (77%) пациентов достигли значимого снижения массы тела – более 5% исходного. Их распределили на 2 группы: 352 человека, продолжающих принимать сибутрамин в дозе 10 мг/сут, и 115 человек, принимающих плацебо в течение 18 мес. По итогам 43% пациентов, получавших сибутрамин, сумели сохранить снижение массы тела до 80% исходной и более, в группе плацебо такие результаты сохранили 16% (отношение шансов 4,64, $p < 0,001$). При этом из исследования были выведены 20 человек из-за повышения АД в группе сибутрамина. За 2 года в группе сибутрамина систолическое АД выросло на 0,1 мм рт.ст. (стандартное отклонение – 12,9), диастолическое АД – на 2,3 мм рт.ст. (стандартное отклонение – 9,4), а пульс на 4,1 в минуту (стандартное отклонение – 11,9) [30].

M. Neovius и соавт. провели метаанализ и систематический обзор, в рамках которого сравнили эффективность терапии ожирения с использованием сибутрамина или орлистата. Были проанализированы данные 885 пациентов, принимавших лекарственные препараты в среднем в течение 7 мес. Медиана снижения массы тела на фоне приема сибутрамина составила 11,7 кг (10,7–13,0 кг) по сравнению с 8 кг (5,5–9,5 кг) на фоне применения орлистата. У 128 пациентов в группе сибутрамина

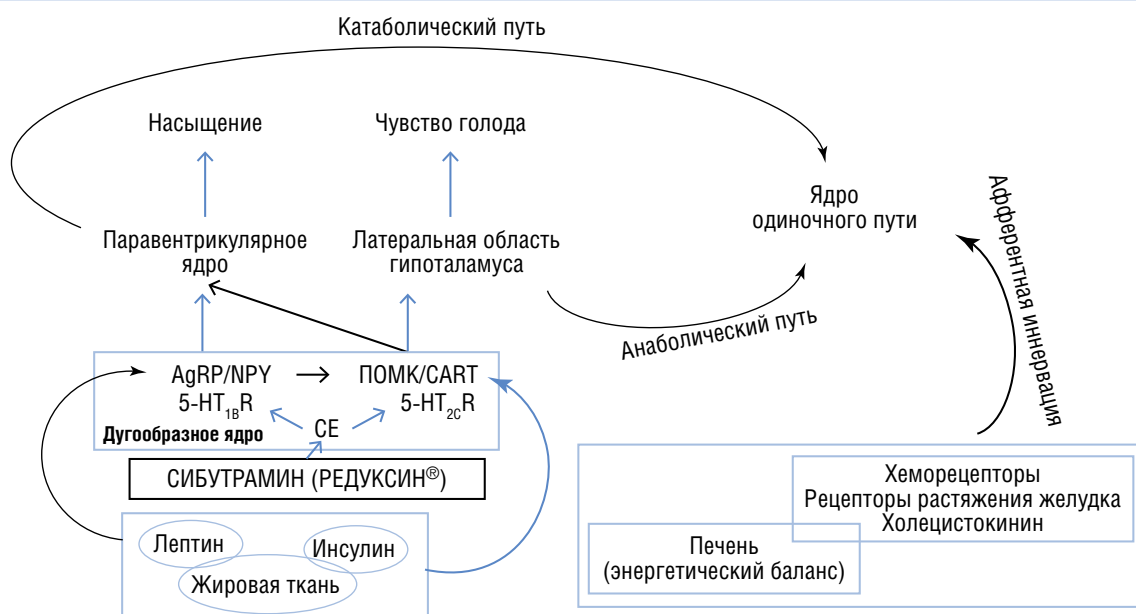


Рис. 1. Регуляция пищевого поведения и место действия сибутрамина
 СЕ – серотонин, ПОМК – проопиомеланокортин, АgRP – агути-родственный белок, NPY – нейропептид Y, CART – кокаин-амфетамин регулируемый транскрипт, 5-HT R – рецептор 5-гидрокситриптофана. Красным показаны тормозные пути, зеленым – стимулирующие.

была зарегистрирована АГ. При этом в 3 из 4 рассмотренных в данном обзоре рандомизированных клинических исследований в группе сибутрамина зафиксировано меньшее число выбываний из исследования по причине возникновения нежелательных эффектов, чем в группе орлистата [31].

По мере накопления информации о положительном влиянии сибутрамина на снижение массы тела также появились сведения о его негативном влиянии на сердечно-сосудистую систему в виде увеличения частоты сердечных сокращений и АД. Конечно же, данные сведения следовало проверить, что и привело к проведению исследования **SCOUT** (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial). В исследование были включены 10 742 пациента старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском. Многие больные принимали сибутрамин в течение 6 лет, средняя продолжительность составила 3,4 года. По данным исследования, длительная терапия сибутрамином у пациентов старше 55 лет с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями приводила к повышению на 16% относительного риска развития нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта. При этом риск смерти от сердечно-сосудистых событий или смерти от всех причин был сравним с группой плацебо [32]. Данное исследование послужило основанием для Управления по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration) ограничить распространение препарата на территории США в 2010 г. [33], с рекомендацией о необходимости проведения дополнительного исследования/представления дополнительных данных о безопасности препарата и определения целевой группы пациентов. Аналогично поступило и Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency).

Стоит отметить, что в ходе исследования не происходило коррекции дозы препарата в зависимости от результатов терапии и, несмотря на то что когорта участников проведенного исследования состояла в основном из пациентов, которым прием сибутрамина был противопоказан в соответствии

с инструкцией по медицинскому применению препарата, даже у этих пациентов длительное применение сибутрамина не увеличило смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. При дальнейшем рассмотрении результатов этого же исследования было установлено, что частота нежелательных явлений увеличивалась в большинстве случаев у пациентов, не отвечающих на терапию сибутрамином. Было доказано, что даже у пациентов с кардиоваскулярной патологией длительное применение сибутрамина, сопровождающееся уменьшением массы тела на 3–10 кг, т.е. у пациентов, отвечающих на терапию, способствовало снижению смертности вследствие сердечно-сосудистой патологии в последующие 4–5 лет [34].

Таким образом, по итогам исследования SCOUT можно сделать вывод о том, что соотношение польза/риск отрицательно **только для пациентов, имеющих противопоказания к приему лекарственного препарата, а также для тех, кто не отвечает на терапию** (снижение массы тела менее 5% исходного за 3 мес лечения).

Этот вывод подтверждают результаты применения сибутрамина в условиях реальной клинической практики у пациентов с ожирением, не имеющих противопоказаний к приему сибутрамина и отвечающих на терапию. Так, например, в 2011–2012 гг. в Великобритании и Германии было проведено когортное исследование безопасности использования сибутрамина. В ретроспективный анализ включили данные 13 450 пациентов (6186 в Германии и 7264 в Великобритании), хоть раз получавших сибутрамин за 1999–2008 гг. Было показано, что использование сибутрамина в общей клинической практике не приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых событий [35].

Подобное когортное исследование было проведено в Новой Зеландии в 2010 г. В ретроспективный анализ включены данные 15 686 пациентов, хоть раз получавших сибутрамин с 2001 по 2004 г. Была изучена частота нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых событий, а также частота смертности от любой причины как на фоне применения сибу-

трамина, так и в течение года после получения пациентом последней дозы лекарственного препарата. Показано, что прием сибутрамина не приводит к возрастанию риска возникновения как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий [36].

В мае 2015 г. опубликованы результаты еще одного когортного исследования, в котором проводили оценку использования сибутрамина в рутинной клинической практике в Великобритании. В выборку включены данные 23 927 пациентов, получавших сибутрамин, и 77 047 человек, получавших орлистат. Установлено, что показатели смертности от любой причины не были ассоциированы с назначением сибутрамина (ОР 0,67, 95% доверительный интервал 0,34–1,32). Более высокая частота нефатальных инфарктов миокарда, инсультов на фоне приема сибутрамина (ОР 1,69; 95% доверительный интервал 1,12–2,56) была зарегистрирована лишь у больных, исходно имевших сердечно-сосудистые заболевания. Это еще раз подчеркивает значимость назначения лекарственного препарата с учетом инструкции. При отсутствии исходной сердечно-сосудистой патологии риск осложнений на фоне приема обоих препаратов был сопоставимым. Авторы сделали заключение, что сибутрамин мог бы успешно применяться в клинической практике у больных без сердечно-сосудистой патологии, а решение регуляторных органов о приостановке применения сибутрамина было вынесено необоснованно [37].

В России были проведены наблюдательные клинические исследования с целью оценки эффективности, безопасности и определения целевой аудитории для использования сибутрамина в терапии ожирения, а также влияния препарата на сердечно-сосудистую систему. Например, **ВЕСНА** и **ПримаВера**, которые полностью подтвердили безопасность и эффективность лекарственного препарата. В частности, во Всероссийской наблюдательной программе ПримаВера участниками стали 98 774 пациента, которые получали комбинированный препарат Редуксин [сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза (МЦК)] от 3 до 12 мес. Во всех группах выявили статистически значимое снижение массы тела: минимально в группе пациентов, принимающих Редуксин 3 мес (в среднем $9,5 \pm 4,28$ кг), максимально – в группе 12 мес (в среднем $20,0 \pm 8,62$ кг). Было показано, что снижение массы тела при длительной (более 6 мес) терапии Редуксином, под контролем врача сопровождалось понижением уровня систолического и диастолического АД и не приводило к повышению частоты сердечных сокращений [38, 39].

Очевидно, что комплексное воздействие на патогенетические звенья развития метаболических нарушений определяет не только успех терапии ожирения, но и нивелирование риска развития осложнений и улучшение прогноза. Монотерапия лекарственными препаратами, зарегистрированными в России для лечения ожирения, у пациентов не всегда приводит к достижению целевых показателей гликемии и других маркеров метаболического здоровья в связи с выраженной инсулинорезистентностью, эндокринной активностью висцеральной жировой ткани, продуцирующей провоспалительные адипокины, расстройствами пищевого поведения. Поэтому стоит обратить внимание на комбинированные препараты, разнонаправленное действие компонентов которых позволяет повысить эффективность терапии ожирения в отношении

улучшения кардиометаболического прогноза и снижения рисков прогрессирования нарушений углеводного обмена. В январе 2019 г. в России был зарегистрирован новый комбинированный препарат для лечения ожирения Редуксин® Форте. Лекарственный препарат Редуксин® Форте представляет собой фиксированную комбинацию метформина (850 мг) и сибутрамина (10 или 15 мг) в одной таблетке.

По данным исследования А.С. Аметова и соавт. (2020), была подтверждена клиническая обоснованность комбинированного применения этих компонентов для повышения эффективности снижения массы тела и обеспечения стабильного метаболического контроля. Клинически значимое уменьшение массы тела на $\geq 5\%$ за 6 мес терапии было достигнуто у 94% пациентов, в то время как 91% пациентов смогли снизить массу тела на $\geq 10\%$. Снижение массы тела сопровождалось уменьшением окружности талии, атерогенных фракций крови, а также понижением уровня свободных жирных кислот в крови, что свидетельствует о снижении выраженности липотоксичности и окислительного стресса. Более того, у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена зарегистрировано достоверное снижение гликемии натощак, постпрандиальной глюкозы в крови и гликированного гемоглобина на 12,9; 16 и 7,5% соответственно. При этом достижение нормогликемии зафиксировано у 93,2% пациентов. На фоне лечения Редуксин® Форте по показателям суточного мониторинга АД количество дипперов значительно увеличилось до 86,3%. Во всей популяции наблюдений отмечали небольшое снижение систолического и диастолического АД, а также отсутствие значимых изменений частоты сердечных сокращений. Полученные результаты показали, что пациенты хорошо переносят препарат. О серьезных побочных эффектах не сообщалось. Зарегистрированы редкие побочные эффекты: преобладала сухость во рту (9%) и потливость (8%), также бессонница (7%), головные боли (4%) и тошнота (3%). Все побочные эффекты были временными и не требовали прекращения лечения [40, 41].

В другом исследовании О.П. Пьяных и соавт. (2020) также изучали влияние препарата Редуксин® Форте на снижение массы тела, углеводный обмен, показатели липидного спектра и АД. Были получены следующие данные: масса тела за 3 мес уменьшилась на 5% и более у 92,5% участников, а в течение года снижения более чем на 10% достигли 94,4% пациентов.

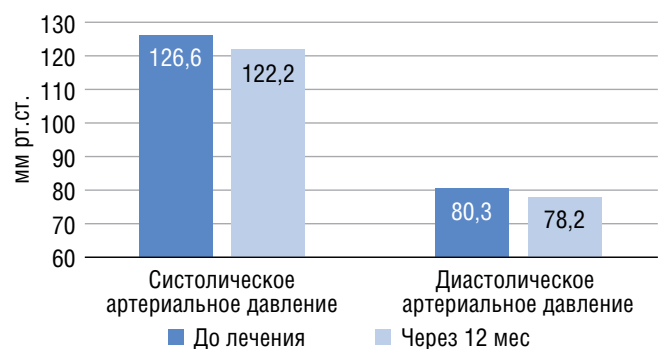


Рис. 2. График изменения артериального давления в среднем по популяции наблюдения в течение 12 мес на фоне применения Редуксин® Форте
Адаптировано по [42].

ЭВОЛЮЦИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Редуксин® Форте

метформин + сибутрамин



Потенцирование эффекта*



Повышение
эффективности
терапии

Синергизм действия*



Улучшение
переносимости
терапии

Фиксированная комбинация*



Повышение
приверженности
к терапии

УСИЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ В 1 ТАБЛЕТКЕ

Редуксин® Форте**

МНН: Метформин + Сибутрамин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, которые содержат метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 10,0 мг или метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 15,0 мг. **Показания к применению:** Снижение массы тела при алиментарном ожирении у пациентов с индексом массы тела 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией или снижением массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела более 30 кг/м² у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек и/или печени; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет и старше 65 лет; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт. ст.) **С осторожностью** следует назначать препарат при следующих состояниях: аритмии в анамнезе; хронической недостаточности кровообращения; заболеваниях коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардии); глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы; холелитиазе; артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе); неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе); эпилепсии; нарушениях функции почек легкой и средней степени тяжести; моторных и вербальных тиках в анамнезе; склонности к кровотечению, нарушению свертываемости крови; приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов; лицам старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. **Способ применения и дозы:** Препарат Редуксин® Форте принимается внутрь 1 раз в сутки утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 5 % и более, то доза увеличивается до 850 мг + 15 мг в сутки. Лечение препаратом Редуксин® Форте не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым в течение 3-х месяцев лечения не удается достигнуть 5 % уровня снижения массы тела. Лечение не следует продолжать, если пациент вновь прибавляет в массу тела 3 кг и более. Длительность лечения не должна превышать 1 года. Лечение препаратом Редуксин® Форте должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями. **Побочное действие:** сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение артериального давления, запор, повышенное потоотделение, лактоацидоз; желудочно-кишечные расстройства; кожные высыпания; нарушение показателей функции печени. Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения, их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, нетяжелый и обратимый характер. Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

* Pradum Pundlikrao Indian Journal of Novel Drug Delivery, 9 (1), 2017; А.С. Аметов с соавт. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019, Т.8, №2

** Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин® Форте ЛП-005315 от 25.01.19

ООО «ПРОМОМЕД ДМ»

129090, Россия, г. Москва, Проспект Мира д.13, стр. 1, оф. 107/2.

Тел.: + 7 (495) 640-25-28; факс: + 7 (495) 640-25-27



Относительно липидного спектра: в течение 12 мес уровень триглицеридов снизился на $0,43 \pm 0,3$ ммоль/л (14%), общего холестерина – на $0,78 \pm 0,67$ ммоль/л (13%), липопротеинов низкой плотности – на $0,61 \pm 0,5$ ммоль/л (19,6%), а также было достигнуто повышение липопротеинов высокой плотности на $0,15 \pm 0,2$ ммоль/л (14%) от исходного уровня ($p < 0,05$). Через 48 нед применения препарата у пациентов наблюдалось достоверное снижение глюкозы крови натощак на $0,82 \pm 0,6$ ммоль/л (13,1%) ($p < 0,001$). При этом уровень гликированного гемоглобина снизился на $0,42 \pm 0,05\%$ и составил $5,38 \pm 0,9$ ($p < 0,001$). В целом по популяции наблюдения было отмечено некоторое снижение систолического АД (в среднем на 4,4 мм рт.ст.), диастолического АД (в среднем на 2,1 мм рт.ст.), частоты сердечных сокращений (на 1,2 в минуту) ($p < 0,05$), рис. 2 [42].

Таким образом, совместное применение сибутрамина с метформинем не только повышает эффективность снижения массы тела, но и обеспечивает уменьшение уровня хронического воспаления, рисков развития осложнений, ассоциированных с избыточной массой тела (в том числе сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа), и комплексное восстановление метаболического здо-

ровья. Это особенно актуально в контексте снижения сердечно-сосудистых рисков и улучшения прогноза пациентов.

Заключение

Достоверно доказано, что ожирение имеет патогенетическую связь с регуляцией АД через РААС и симпатическую нервную систему. Именно поэтому уменьшение массы тела посредством изменения образа жизни и/или медикаментозной терапии позволяет дополнительно снизить как систолическое, так и диастолическое АД. Подробно рассмотренный механизм действия сибутрамина напрямую позволяет уменьшить избыточное количество поступающих энергетических ресурсов путем подавления аппетита. Большой пул исследований, накопленный сегодня, подтверждает не только высокую эффективность, но и безопасность лекарственного препарата. Сибутрамин разрешен к применению в России и входит в Клинические рекомендации по лечению ожирения от 2020 г. [43]. Более того, ранние данные о негативном влиянии сибутрамина на сердечно-сосудистую систему не были подтверждены на российской когорте пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич (Alexander S. Ametov) – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Пьяных Ольга Павловна (Olga P. Pyanykh) – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эндокринологии, ученый секретарь сетевой кафедры ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, эндокринолог-диетолог клиники Hadassah Medical Moscow – официального филиала израильского госпиталя Hadassah, Москва, Российская Федерация

E-mail: doctor.olga.p@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5801-0023>

Голодников Иван Иванович (Ivan I. Golodnikov) – врач-ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: golodnikov@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>

ЛИТЕРАТУРА

1. Choromańska B., Myśliwiec P., Łuba M. et al. The impact of hypertension and metabolic syndrome on nitrosative stress and glutathione metabolism in patients with morbid obesity // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020. Vol. 2020. Article ID 1057570.
2. Liang Y., Wang M., Wang C. et al. The mechanisms of the development of atherosclerosis in prediabetes // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, N 8. P. 4108.
3. Zhu J., Yong W., Wu X. et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol on TNF-alpha-induced MCP-1 expression in adipocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 369, N 2. P. 471–477.
4. Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? // *Медицинский вестник юга России.* 2020. Т. 11, № 4. С. 6–23.
5. DeFronzo R.A. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications // *Diabetologia.* 1981. Vol. 21, N 3. P. 165–171.
6. Nickenig G., Röling J., Strehlow K. et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms // *Circulation.* 1998. Vol. 98, N 22. P. 2453–2460.
7. Fonseca V.A. Insulin resistance, diabetes, hypertension, and renin-angiotensin system inhibition: reducing risk for cardiovascular disease // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2006. Vol. 8, N 10. P. 713–720.
8. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W. et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 87, N 6. P. 2246–2252.
9. Busija D.W., Miller A.W., Katakam P. et al. Insulin resistance and associated dysfunction of resistance vessels and arterial hypertension // *Minerva Med.* 2005. Vol. 96, N 4. P. 223–232.
10. Karaca U., Schram M.T., Houben A.J. et al. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 103, N 3. P. 382–387.
11. Wang F., Han L., Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: a meta-analysis // *Clin. Chim. Acta.* 2017. Vol. 464. P. 57–63.
12. Cassis L.A. Fat cell metabolism: insulin, fatty acids, and renin // *Curr. Hypertens. Rep.* 2000. Vol. 2, N 2. P. 132–138.

13. Goossens G.H., McQuaid S.E., Dennis A.L. et al. Angiotensin II: a major regulator of subcutaneous adipose tissue blood flow in humans // *J. Physiol.* 2006. Vol. 571, pt 2. P. 451–460.

14. Goossens G.H., Jocken J.W., Blaak E.E. et al. Endocrine role of the renin-angiotensin system in human adipose tissue and muscle: effect of beta-adrenergic stimulation // *Hypertension.* 2007. Vol. 49, N 3. P. 542–547.

15. Шкадова М.Г., Кляритская И.А., Григоренко Е.И. Ожирение как причина развития синдрома обструктивного апноэ сна и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Крымский терапевтический журнал.* 2013. Т. 2, № 21. С. 161–166.

16. Mortimore I.L., Marshall I., Wraith P.K. et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects // *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157, N 1. P. 280–283.

17. Landsberg R., Friedman M., Ascher-Landsberg J. Treatment of hypoxemia in obstructive sleep apnea // *Am.J. Rhinol.* 2001. Vol. 15, N 5. P. 311–313.

18. Shamsuzzaman A.S.M., Gersh B.J., Somers V.K. Obstructive sleep apnea implications for cardiac and vascular disease // *JAMA.* 2003. Vol. 290, N 14. P. 1906–1914.

19. Mehta V., Vasu T.S., Phillips B. et al. Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: a systematic review of the literature and meta-analysis // *J. Clin. Sleep Med.* 2013. Vol. 9, N 3. P. 271–279.

20. Hou H., Zhao Y., Yu W. et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: a systematic review and meta-analysis // *J. Glob. Health.* 2018. Vol. 8, N 1. Article ID e010405.

21. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J. et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Hypertension.* 2003. Vol. 42, N 5. P. 878–884.

22. Lin J.S., O'Connor E., Evans C.V. et al. Behavioral counseling to promote a healthy lifestyle in persons with cardiovascular risk factors: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 161, N 8. P. 568–578.

23. Venkataraman H., McKay G. Sibutramine // *Pract. Diabetes Int.* 2009. Vol. 26, N 9. P. 381–382.

24. Greene R.M., Pisano M.M. Chapter 6 – serotonin signaling as a target for craniofacial embryotoxicity // *Handbook of Developmental Neurotoxicology.* 2nd ed. / eds W. Slikker, M.G. Paule, C. Wang. Academic Press, 2018. 616 p.

25. Charnay Y., Léger L. Brain serotonergic circuitries // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2010. Vol. 12, N 4. P. 471–487.

26. Heisler L.K., Jobst E.E., Sutton G.M. et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake // *Neuron.* 2006. Vol. 51, N 2. P. 239–249.

27. Kokot F., Ficek R. Effects of neuropeptide Y on appetite // *Miner. Electrolyte Metab.* 1999. Vol. 25, N 4–6. P. 303–305.

28. Bray G.A., Greenway F.L. Current and potential drugs for treatment of obesity // *Endocr. Rev.* 1999. Vol. 20, N 6. P. 805–875.

29. Zanella M.T., Ribeiro Filho F.F. Emerging drugs for obesity therapy // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009. Vol. 53, N 2. P. 271–280.

30. Porter J.A., Raebel M.A., Conner D.A. et al. The Long-term Outcomes of Sibutramine Effectiveness on Weight (LOSE Weight) study: evaluating the

role of drug therapy within a weight management program in a group-model health maintenance organization // *Am. J. Manag. Care.* 2004. Vol. 10, N 6. P. 369–376.

31. James W.P., Astrup A., Finer N. et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance // *Lancet.* 2000. Vol. 356, N 9248. P. 2119–2125.

32. James W.P.T., Caterson I.D., Coutinho W. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363, N 10. P. 905–917.

33. Scheen A.J. Sibutramine on cardiovascular outcome // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34, suppl. 2. P. S 114–S 119.

34. Caterson I.D. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14, N 6. P. 523–530.

35. Тучынский J.E., Oleske D.M., Klingman D, Ferruffino C. safety assessment of an anti-obesity drug (sibutramine): a retrospective cohort study // *Drug Saf.* 2012. Vol. 35, N 8. P. 629–644.

36. Harrison-Woolrych M., Ashton J., Herbison P. Fatal and non-fatal cardiovascular events in a general population prescribed sibutramine in New Zealand: a prospective cohort study // *Drug Saf.* 2010. Vol. 33, N 7. P. 605–613.

37. Hayes J.F., Bhaskaran K., Batterham R., Smeeth L., Douglas I. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom // *Int. J. Obes.* 2015. Vol. 39, N 9. P. 1359–1364.

38. Dedov I., Melnichenko G., Romantsova T. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program “Prima-vera” // *Obes. Metab.* 2016. Vol. 13, N 1. P. 36–44.

39. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕЧА. Эффективное лечение ожирения-путь борьбы с эпидемией diabetes mellitus // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2013. Т. 2, № 3. С. 12–16.

40. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020. Т. 9, № 1. С. 17–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26>

41. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии // *Ожирение и метаболизм.* 2020. Т. 17, № 4. С. 375–384. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12663>

42. Пьяных О.П., Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С. Преимущества долгосрочного управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020. Т. 9, № 2. С. 40–48. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48>

43. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» и Общественная организация «Общество бариатрических хирургов». Клинические рекомендации. Ожирение. 2020.

REFERENCES

1. Choromańska B., Myśliwiec P., Łuba M., et al. The impact of hypertension and metabolic syndrome on nitrosative stress and glutathione metabolism in patients with morbid obesity. *Oxid Med Cell. Longev.* 2020; 2020: 1057570.

2. Liang Y., Wang M., Wang C., et al. The mechanisms of the development of atherosclerosis in prediabetes. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 4108.

3. Zhu J., Yong W., Wu X., et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol on TNF-alpha-induced MCP-1 expression in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 369 (2): 471–7.

4. Pavlova Z.S., Golodnikov I.I. Obesity = inflammation. Pathogenesis. How does this threaten men? *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii [Medical Bulletin of the South of Russia].* 2020; 11 (4): 6–23. (in Russian)

5. DeFronzo R.A. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia.* 1981; 21 (3): 165–71.

6. Nickenig G., Röling J., Strehlow K., et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation.* 1998; 98 (22): 2453–60.

7. Fonseca V.A. Insulin resistance, diabetes, hypertension, and renin-angiotensin system inhibition: reducing risk for cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006; 8 (10): 713–20.

8. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W., et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest.* 1991; 87 (6): 2246–52.

9. Busija D.W., Miller A.W., Katakam P., et al. Insulin resistance and associated dysfunction of resistance vessels and arterial hypertension. *Minerva Med.* 2005; 96 (4): 223–32.

10. Karaca U., Schram M.T., Houben A.J., et al. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103 (3): 382–7.

11. Wang F., Han L., Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017; 464: 57–63.

12. Cassis L.A. Fat cell metabolism: insulin, fatty acids, and renin. *Curr Hypertens Rep.* 2000; 2 (2): 132–8.

13. Goossens G.H., McQuaid S.E., Dennis A.L., et al. Angiotensin II: a major regulator of subcutaneous adipose tissue blood flow in humans. *J Physiol.* 2006; 571 (pt 2): 451–60.

14. Goossens G.H., Jocken J.W., Blaak E.E., et al. Endocrine role of the renin-angiotensin system in human adipose tissue and muscle:

effect of beta-adrenergic stimulation. *Hypertension*. 2007; 49 (3): 542–7.

15. Shkadova M.G., Klyaritskaya I.L., Grigorenko E.I. Obesity as a cause of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *Krymskiy terapevicheskii zhurnal [Crimean Therapeutic Journal]*. 2013; 2 (21): 161–6. (in Russian)

16. Mortimore I.L., Marshall I., Wraith P.K., et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157 (1): 280–3.

17. Landsberg R., Friedman M., Ascher-Landsberg J. Treatment of hypoxemia in obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol*. 2001; 15 (5): 311–3.

18. Shamsuzzaman A.S.M., Gersh B.J., Somers V.K. Obstructive sleep apnea implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003; 290 (14): 1906–14.

19. Mehta V., Vasu T.S., Phillips B., et al. Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9 (3): 271–9.

20. Hou H., Zhao Y., Yu W., et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018; 8 (1): e010405.

21. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J., et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42 (5): 878–84.

22. Lin J.S., O'Connor E., Evans C.V., et al. Behavioral counseling to promote a healthy lifestyle in persons with cardiovascular risk factors: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (8): 568–78.

23. Venkataraman H., McKay G. Sibutramine. *Pract Diabetes Int*. 2009; 26 (9): 381–2.

24. Greene R.M., Pisano M.M. Chapter 6 – serotonin signaling as a target for craniofacial embryotoxicity. In: W. Slikker, M.G. Paule, C. Wang (eds). *Handbook of Developmental Neurotoxicology*. 2nd ed. Academic Press, 2018: 616 p.

25. Charnay Y., Léger L. Brain serotonergic circuitries. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010; 12 (4): 471–87.

26. Heisler L.K., Jobst E.E., Sutton G.M., et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron*. 2006; 51 (2): 239–49.

27. Kokot F., Ficek R. Effects of neuropeptide Y on appetite. *Miner Electrolyte Metab*. 1999; 25 (4–6): 303–5.

28. Bray G.A., Greenway F.L. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev*. 1999; 20 (6): 805–75.

29. Zanella M.T., Ribeiro Filho F.F. Emerging drugs for obesity therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53 (2): 271–80.

30. Porter J.A., Raebel M.A., Conner D.A., et al. The Long-term Outcomes of Sibutramine Effectiveness on Weight (LOSE Weight) study: evaluating the role of drug therapy within a weight management program in a group-model health maintenance organization. *Am J Manag Care*. 2004; 10 (6): 369–76.

31. James W.P., Astrup A., Finer N., et al. 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.

32. James W.P.T., Caterson I.D., Coutinho W., et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010; 363 (10): 905–17.

33. Scheen A.J. Sibutramine on cardiovascular outcome. *Diabetes Care*. 2011; 34 (suppl 2): S 114–9.

34. Caterson I.D. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14 (6): 523–30.

35. Tyczynski J.E., Oleske D.M., Klingman D, Ferrufino C. safety assessment of an anti-obesity drug (sibutramine): a retrospective cohort study. *Drug Saf*. 2012; 35 (8): 629–44.

36. Harrison-Woolrych M., Ashton J., Herbison P. Fatal and non-fatal cardiovascular events in a general population prescribed sibutramine in New Zealand: a prospective cohort study. *Drug Saf*. 2010; 33 (7): 605–13.

37. Hayes J.F., Bhaskaran K., Batterham R., Smeeth L., Douglas I. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom. *Int J Obes*. 2015; 39 (9): 1359–64.

38. Dedov I., Melnichenko G., Romantsova T. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program “Primavera”. *Obes Metab*. 2016; 13 (1): 36–44.

39. Ametov A.S. Report about the VESNA Program. Effective treatment of obesity – the way to combat the epidemic of diabetes mellitus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2013; 2 (3): 12–6. (in Russian)

40. Ametov A.S., P'yanykh O.P., Nevol'nikov A.O. Modern opportunities of metabolic health management in patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2020; 9 (1): 17–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26> (in Russian)

41. Demidova T. Yu., Volkova E.I., Grickevich E. Yu. Peculiarities of the COVID-19 course and consequences in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2020; 17 (4): 375–84. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12663> (in Russian)

42. P'yanykh O.P., Gusenbekova D.G., Ametov A.S. Advantages of long-term management the metabolic health in patients with obesity and early disorders of carbohydrate metabolism. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2020; 9 (2): 40–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48> (in Russian)

43. Public organization “Russian Association of Endocrinologists” and Public organization “Society of Bariatric Surgeons”. *Clinical guidelines. Obesity*. 2020. (in Russian)