



# Ожирение: взгляд гастроэнтеролога и варианты медикаментозного лечения

Гриневиц В.Б. • Сас Е.И. • Кравчук Ю.А. • Ефимов О.И.

**Актуальность.** Одним из главных патогенетических признаков метаболического синдрома является абдоминальное ожирение, которое лежит в основе формирования заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, – нарушений углеводного обмена и атерогенной дислипидемии. Наличие абдоминального ожирения и метаболических нарушений способствует развитию сочетанного поражения печени (неалкогольной жировой болезни), билиарного тракта, сердца, а также поджелудочной железы (с развитием стеатоза). Это позволяет говорить о полиморбидности пациента, страдающего ожирением, что значительно осложняет терапию. В этой связи представляется актуальной разработка современных и безопасных подходов к терапии ожирения с учетом индивидуальных особенностей метаболических нарушений.

**Цель** – оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата сибутрамина и микрокристаллической целлюлозы (Редуксин®) у пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением, устойчивым к медикаментозной терапии, и выявление факторов, влияющих на эффективность сибутрамина у данной категории пациентов.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 40 пациентов (25 мужчин и 15 женщин) с ожирением II–III степени, устойчивым

к медикаментозной терапии. Средний возраст пациентов составил  $36,8 \pm 10,4$  года. Клинико-лабораторное обследование, помимо стандартного, включало определение индекса инсулинорезистентности, уровней лептина, оценку вазомоторной функции эндотелия, вариантов пищевого поведения и состояния кишечной микрофлоры. Программа снижения массы тела включала сбалансированную гипокалорийную диету, умеренные дозированные физические нагрузки в сочетании с применением 15 мг сибутрамина (Редуксин®) в сутки в течение 6 месяцев. На эффективность терапии указывало снижение массы тела на 5% и более от исходной в течение 3 месяцев от начала лечения.

**Результаты.** Через 3 месяца лечения эффективное снижение массы тела не менее чем на 10% отмечалось у 80% пациентов. Через 6 месяцев от начала исследования у 100% пациентов было достигнуто и сохранялось эффективное снижение массы тела на 10,6–20,2% от исходных значений. Пациенты, у которых терапия была малоэффективна, имели более высокий индекс инсулинорезистентности ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,32$ ) и уровень лептина ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,42$ ), большую степень жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования печени ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,38$ ), более выраженные дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,27$ ). Среди них была выше доля пациентов

с эмоциогенным пищевым поведением ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,29$ ). Предварительный анализ неэффективности ранее проводимой терапии стал причиной дополнительного назначения пациентам пребиотического комплекса Эубикор® с целью коррекции дисбиотических нарушений кишечника. Проведение суточного мониторинга артериального давления и электрокардиографии перед терапией позволило избежать значимых побочных эффектов на суточной дозе сибутрамина 15 мг. На фоне терапии сибутрамином были зарегистрированы следующие возможные побочные эффекты: сухость во рту (6 случаев, 15% пациентов), эпизод тахикардии в покое (2 случая, 5% пациентов), преходящее нарушение сна (3 случая, 7,5% пациентов).

**Заключение.** Сибутрамин может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства комплексного лечения пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением II–III степени, резистентным к проводимой ранее медикаментозной терапии. Дополнительное назначение пребиотического комплекса (Эубикор®) в рационе позволяет повысить эффективность терапии у пациентов, получающих препарат Редуксин®.

**Ключевые слова:** ожирение, устойчивость к медикаментозной терапии, метаболический синдром, сибутрамин, пребиотики.



Одной из наиболее социально значимых проблем клиники внутренних болезней является совершенствование подходов к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, обусловленное развитием высокой смертности вследствие сосудистых катастроф [1]. В основе формирования данной категории заболеваний лежит, как правило, развитие нарушений углеводного обмена и дислипотеинемии атерогенного профиля, патогенетической основой которого часто выступает абдоминальное ожирение. Проблема ожирения выходит за рамки гендерных, возрастных и национальных различий. В этом смысле Российская Федерация не является исключением: в нашей стране избыточную массу тела имеют 45,6% мужчин и 51,7% женщин [1, 2]. Наряду с ростом распространенности ожирения увеличивается частота заболеваний, патогенетически с ним связанных. Так, наличие абдоминального ожирения и метаболических нарушений подразумевает сочетанное поражение печени (с развитием неалкогольной жировой болезни), сердца, билиарного тракта, а также поджелудочной железы (с развитием стеатоза). Таким образом, необходимо говорить о полиморбидности пациента, страдающего ожирением, что значительно осложняет терапию данной категории пациентов. Развитие нарушений углеводного обмена у пациентов с ожирением может не только ограничивать терапевтические стратегии, но и определять эффективность проводимой терапии. В этих условиях отсутствие комплексного индивидуального подхода, учитывающего сопутствующие заболевания, характер пищевого поведения пациента, оптимальный вариант реализации принципов диетотерапии, не позволяет на длительное время снизить массу тела; более того, большинство пациентов возвращаются к исходному весу в течение 6–12 месяцев [3].

Важным фактором, определяющим выраженность хронического системного воспаления и в значительной степени влияющим на формирование пищевого поведения, следует считать функциональное состояние микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК). Он представляет собой единую систему, объединяющую кишечную микрофлору, пищевые волокна, слизь, гликокаликс, эпителий, клеточные элементы и компоненты межклеточного матрикса стромы слизистой оболочки кишечника с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, клетками APUD-системы и окончаниями сплетений энтеральной нервной системы [4, 5]. Ассоциация высокого уровня эндотоксина в крови с клинической симптоматикой при заболеваниях панкреатобилиарной системы

**Гриневич Владимир Борисович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей)<sup>1</sup>

**Сас Евгений Иванович** – д-р мед. наук, профессор 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)<sup>1</sup>

✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (904) 600 14 45.  
E-mail: doctorsas@rambler.ru

**Кравчук Юрий Алексеевич** – канд. мед. наук, профессор 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)<sup>1</sup>

**Ефимов Олег Игоревич** – канд. мед. наук, ассистент 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)<sup>1</sup>

позволяет рассмотреть вариант воздействия на МТКК как наиболее перспективный и безопасный метод метаболической терапии [5]. Так, последние несколько лет в европейских и американских публикациях устоялся термин «метаболическая эндотоксемия» (англ. metabolic endotoxaemia).

На сегодняшний день все большее количество исследований свидетельствуют о том, что дисбиотические нарушения МТКК во многом определяют формирование и выраженность воспалительного процесса в поджелудочной железе и хронического системного воспаления [6]. В свою очередь, восстановление нормального функционирования МТКК за счет подавления патогенной и условно-патогенной микрофлоры улучшает толерантность к пероральной нагрузке глюкозой и уменьшает выраженность стеатоза печени и поджелудочной железы. В основе данного эффекта лежит подавление патогенной микробиоты за счет стимуляции облигатной микрофлоры кишечника. Кроме того, установлена прямая связь между уменьшением количества патогенных и условно-патогенных бактерий в слепой кишке и снижением концентрации в плазме крови липополисахарида, а также уменьшением экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты кишечного фактора некроза опухоли- $\alpha$  [6].

Закономерно, что использование препаратов, не только воздействующих на формирование чувства голода и основной обмен, но и характеризующихся комплексным – эубиотическим и метаболическим – действием, является не только патогенетически оправданным, но и перспективным направлением в лечении ожирения у больных с метаболическим синдромом.

Таким образом, разработка современных и безопасных подходов терапии ожирения с учетом индивидуальных особенностей метаболических нарушений, а также адекватная коррекция выявленных изменений сохраняют актуальность для современной медицины и составляют предмет данного исследования.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения комбинированного препарата сибутрамина и микрокристаллической целлюлозы (Редуксин®, компания ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением, устойчивым к медикаментозной терапии, а также выявить факторы, влияющие на эффективность препарата Редуксин® у данной категории пациентов.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 40 пациентов с ожирением II–III степени, устойчивым

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация

к медикаментозной терапии. Из них было 25 мужчин и 15 женщин, средний возраст составил  $36,8 \pm 10,4$  года. Все пациенты прошли амбулаторное обследование и лечение в клинике при 2-й кафедре терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург).

В анамнезе всех пациентов за последние 2 года фигурировали эпизоды неэффективных попыток коррекции массы тела (снижение массы тела менее чем на 5% в течение 3–6 месяцев) с последующим возвратом к исходным показателям индекса массы тела (ИМТ). Наряду с гипокалорийной диетой, различными биологически активными добавками и физическими нагрузками пациенты самостоятельно применяли такие медикаментозные средства, как орлистат и сибутрамин.

В исследование не включались пациенты при наличии у них заболеваний щитовидной железы, выраженной или неконтролируемой артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и нарушений ритма, тяжелой сопутствующей патологии органов пищеварения, черепно-мозговых травм, эпилепсии, инсультов и других заболеваний центральной нервной системы в анамнезе, хронической алкоголизации, психических (эндогенных) расстройств, выраженной сердечной, почечной или печеночной недостаточности. Критерием исключения также были беременность или лактация.

Комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование проводилось в начале и в конце терапии и включало: физикальный осмотр; антропометрические исследования (калiperометрия, окружностный метод); определение биохимических показателей крови (в том числе глюкоза натощак, фенотипирование липопротеинов сыворотки крови), уровня инсулина с расчетом индекса НОМА-IR (модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности), уровня лептина; электрокардиографическое, эхокардиографическое, ультразвуковое исследование органов брюшной полости; оценку вазомоторной функции эндотелия (ультразвуковое определение индекса эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии); оценку микробного пейзажа кала; анкетирование для определения приверженности к лечению, качества жизни, пищевого поведения.

Программа немедикаментозного снижения веса пациентов включала сбалансированную гипокалорийную диету (суточный дефицит 800–1200 ккал) и умеренные дозированные

физические нагрузки. Кроме того, все пациенты в течение 6 месяцев ежедневно получали однократно утром 15 мг сибутрамина (препарат Редуксин®). Снижение массы тела на 5% от исходной в течение 3 месяцев от начала лечения являлось показателем эффективности терапии. Окончательная оценка проводилась через 6 месяцев.

Все клинические и лабораторно-инструментальные показатели, зарегистрированные у пациентов, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа. В начале обработки всем показателям путем кодирования были приданы числовые метки. Выбор меток осуществлялся исходя из условия максимизации коэффициента корреляции между ними способом сведения к двоичным переменным, то есть использовался наиболее оптимальный метод дуального шкалирования в отношении качественных переменных, а количественные переменные изучались в абсолютном выражении. Среди вероятностно-статистических методов наиболее широко использовался линейный регрессионный анализ, позволяющий не только устанавливать статистически значимые связи, но и осуществлять прогноз неизвестных значений результирующих показателей, выявлять причинно-следственные взаимоотношения между объясняющими переменными и результирующими показателями. В соответствии с поставленными задачами применялся комплекс стандартных программ для электронно-вычислительной машины – пакет анализа для Microsoft Excel 2003, Statistica (версия 9.0).

## Результаты и обсуждение

Опрос, физикальный осмотр и антропометрические исследования подтвердили наличие алиментарно-конституционального ожирения II–III степени у 100% пациентов, средний ИМТ составил  $38,4 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup> у мужчин и  $37,3 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup> у женщин. У 95% пациентов отмечалось ожирение по абдоминальному типу, у 5% – гиноидное ожирение. У 100% пациентов диагностирована артериальная гипертензия I–II степени. Выполненные лабораторные методы исследования позволили с уверенностью установить у всех пациентов наличие метаболического синдрома: отмечались характерные для этого состояния нарушения углеводного (инсулинорезистентность и нарушенная гликемия натощак) и липидного (дислипидемия атерогенного профиля) видов обмена (табл. 1).



Результаты оценки вазомоторной функции эндотелия свидетельствовали о значимом снижении индекса эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с ожирением (средний показатель  $9,62 \pm 2,26\%$ ). У больных ожирением развитие эндотелиальной дисфункции, как правило, обусловлено инсулинорезистентностью и атеросклеротическим поражением сосудов.

У 100% пациентов с резистентным к медикаментозной терапии ожирением мужского пола и у 80% пациенток женского пола выявлена гиперлептинемия, средние показатели  $28,5 \pm 12,2$  нг/мл и  $31,5 \pm 9,3$  нг/мл соответственно. При этом в изучаемой группе установлена статистически значимая прямая связь между уровнем лептина и такими показателями, как окружность талии ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ), систолическое артериальное давление ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ), индекс инсулинорезистентности ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ).

Высокий уровень лептина у пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением, вероятнее всего, связан с развитием у них лептинорезистентности, которая может объяснять характерные для данной категории пациентов нарушения пищевого поведения. В частности, комплексная оценка типов пищевого поведения показала, что для 70% пациентов были характерны признаки экстерналичного пищевого поведения, для 30% эмоциогенного и для 20% компульсивного.

Принимая во внимание современное представление о существенной роли ферментативной активности облигатной микрофлоры кишечника в углеводном обмене и вкладе патогенной и условно-патогенной микрофлоры в развитие хронического системного воспаления и инсулинорезистентности, было выполнено определение концентраций конкретных микроорганизмов в содержимом толстой кишки (табл. 2).

Таким образом, для пациентов с резистентным к медикаментозной терапии ожирением характерны более высокие по сравнению с соответствующими нормативами [7] концентрации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: лактозоотрицательные и гемолизирующие эшерихии, стафилококки, дрожжеподобные грибы; и более низкие концентрации представителей облигатной микрофлоры: бифидобактерии, лактобактерии. Эти данные соответствуют результатам исследований других авторов, посвященных оценке роли кишечной микрофлоры в развитии инсулинорезистентности и ожирения [4, 8].

Через 3 месяца лечения сибутрамином эффективное снижение массы тела не менее чем

**Таблица 1.** Исходные средние показатели компонентов метаболического синдрома (критерии IDF 2005 г.) у обследованных пациентов с ожирением, резистентным к медикаментозной терапии

Компонент метаболического синдрома	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 15)
Окружность талии, см	$109,04 \pm 8,05$	$99,80 \pm 5,72$
Окружность талии / окружность бедер	$1,23 \pm 0,11$	$1,11 \pm 0,09$
Глюкоза, ммоль/л	$6,38 \pm 0,52$	$6,20 \pm 0,64$
Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR	$3,77 \pm 0,42$	$3,40 \pm 0,38$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$0,77 \pm 0,24$	$1,01 \pm 0,26$
Триглицериды, ммоль/л	$2,43 \pm 0,71$	$2,35 \pm 0,93$

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ( $\pm m$ )

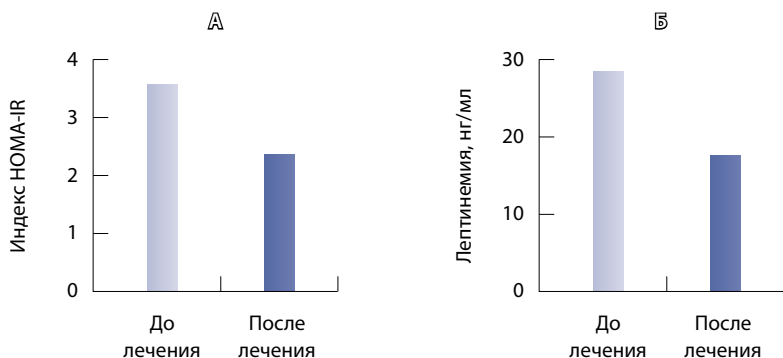
**Таблица 2.** Исходные средние концентрации микроорганизмов (lg КОЕ/г) содержимого толстой кишки пациентов с ожирением, резистентным к медикаментозной терапии

Группы микроорганизмов	Пациенты с ожирением	Норма
Бифидобактерии	$5,4 \pm 0,8$	8–10
Лактобактерии	$5,7 \pm 0,7$	7–8
Бактероиды	$7,6 \pm 0,7$	8–9
<i>E. coli</i> (lac+)	$6,4 \pm 0,7$	7–8
<i>E. coli</i> (lac-)	$1,7 \pm 0,7$	0–4
<i>E. coli</i> (гемолизирующие)	$1,4 \pm 0,5$	0
Всего стафилококков	$2,6 \pm 0,4$	0–4
Клостридии	$1,2 \pm 0,8$	< 5
Энтерококки	$7,2 \pm 0,8$	7–8
Дрожжеподобные грибы	$2,1 \pm 0,5$	0–4

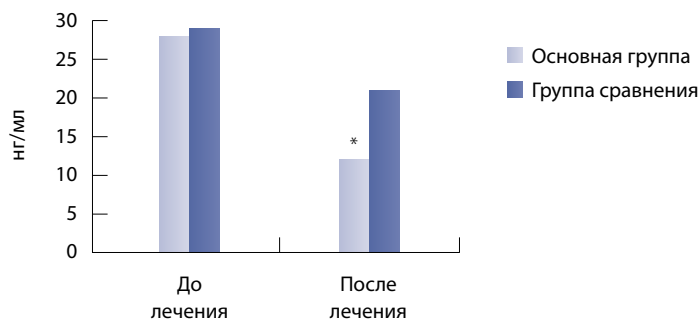
lac+ – лактозоположительные, lac- – лактозоотрицательные

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ( $\pm m$ )

на 10% (средний показатель  $12,3 \pm 4,6$  кг) отмечалось у 80% пациентов. У 20% пациентов снижение массы тела было недостаточно эффективным и варьировало от 4 до 8%. Сравнительная оценка групп пациентов с различной результативностью терапии не выявила статистически значимых возрастных или гендерных различий, аналогичным образом не было достоверных различий и по исходной степени ожирения. Однако было установлено, что пациенты с низкой эффективностью проводимой терапии отличались статистически



**Рис. 1.** Динамика индекса инсулинорезистентности (А) и лептинемии (Б) у пациентов с ожирением на фоне приема сибутрамина в течение 6 месяцев;  $p < 0,05$  – различия по сравнению с исходными показателями



**Рис. 2.** Динамика показателей интерлейкина-1β у больных ожирением на фоне использования пребиотической коррекции; \*  $p < 0,05$  – различия по сравнению с исходными показателями

значимо более высокими индексом инсулинорезистентности ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем лептина ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ), большей степенью жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования печени ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ), более выраженными дисбиотическими нарушениями кишечной микрофлоры ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ). Среди них была выше доля пациентов с эмоциогенным пищевым поведением ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ). Кроме того, пациенты с недостаточным снижением массы тела чаще нарушали диетические рекомендации и употребляли достоверно меньше овощей и фруктов ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ).

Пациентам с низким ответом на проводимую терапию схема лечения была расширена за счет назначения пребиотического комплекса (Эубикор®).

По прошествии 6 месяцев от начала исследования у 100% пациентов было достигнуто и сохранялось эффективное снижение массы тела на 10,6–20,2% от исходных значений. Успешная коррекция массы тела сопровождалась как уменьшением выраженности основных компонентов метаболического синдрома – абдоминального

ожирения и артериальной гипертензии, так и положительной динамикой со стороны других показателей. В частности, отмечалось снижение степени инсулинорезистентности и гиперлептинемии (рис. 1).

Пребиотическая коррекция состояния МТКК характеризовалась статистически значимым ( $p < 0,05$ ) снижением концентрации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (лактозоотрицательные и гемолизирующие *Escherichia coli*, стафилококки, дрожжеподобные грибы) и статистически значимым ( $p < 0,05$ ) увеличением содержания представителей облигатной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, *E. coli* с нормальной ферментативной активностью). Данные изменения сопровождались снижением показателей системной воспалительной реакции (интерлейкина-1β) (рис. 2).

У всех пациентов перед началом терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы для исключения больных с высоким сердечно-сосудистым риском, что позволило избежать значимых побочных эффектов при суточной дозе 15 мг. За время наблюдения у пациентов с ожирением, принимавших Редуксин®, были зафиксированы следующие побочные эффекты, предположительно связанные с приемом препарата: сухость во рту (6 случаев, 15% пациентов), эпизод тахикардии в покое (2 случая, 5% пациентов), преходящее нарушение сна (3 случая, 7,5% пациентов). Данные изменения носили кратковременный характер (в основном в 1-й месяц терапии) и не служили причиной для отмены препарата. Таким образом, можно говорить о безопасности препарата при правильном отборе пациентов.

## Выводы

1. Сибутрамин (Редуксин®) может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства комплексного лечения пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением II–III степени.
2. Возможными факторами, снижающими эффективность сибутрамина, являются выраженные инсулинорезистентность и лептинорезистентность, выраженная жировая дистрофия печени, дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника и эмоциогенное пищевое поведение пациента.
3. Дополнительное назначение пребиотического комплекса (Эубикор®) в рационе позволяет достичь эффективного снижения массы тела у 100% пациентов, получающих Редуксин®. ©



# Obesity: a gastroenterologist's point of view and variants of medical therapy

Grinevich V.B. • Sas E.I. • Kravchuk Yu.A. • Efimov O.I.

**Background:** One of the main pathophysiological features of metabolic syndrome is abdominal obesity which forms the basis of metabolic syndrome associated disorders, such as disorders of carbohydrate metabolism and atherogenic dyslipoproteinemia. Abdominal obesity and metabolic disturbances promote the development of constellation of various disorders, like that of the liver (non-alcoholic fatty disease), biliary tract, heart, as well as pancreas (with formation of steatosis). This makes an obese patient polymorbid and significantly complicates his/hers treatment. Therefore, development of modern and safe approaches to treatment of obesity, with consideration of individual characteristics of metabolic abnormalities, seems to be highly relevant.

**Aim:** To assess efficacy and safety of a combined product of sibutramine and microcrystalline cellulose (Reduxin®) in patients with alimentary constitutional obesity resistant to medical treatment, as well as to identify factors that influence efficacy of sibutramine in this patient category.

**Materials and methods:** Forty patients (25 males and 15 females) with grade II–III obesity resistant to medical treatment participated in the study. Mean age of patients was  $36.8 \pm 10.4$  years. Their clinical and laboratory assessment, beyond standard parameters, included measurement of insulin resistance index, leptin levels, assessment of vasomotor endothelial function, type of eating behavior and gut microflora. Weight reduction program was based on hypocaloric diet, regular physical exercise of moderate intensity and treatment with sibutramine (Reduxin®) 15 mg daily for 6 months. Efficacy of treatment was assessed as reduction of body mass by  $\geq 5\%$  from baseline within 3 months of treatment.

**Results:** After 3 months of treatment, effective reduction of body mass by  $\geq 10\%$  was seen in 80% of patients. After 6 months from the study start, 100% of patients achieved and maintained effective reduction of body weight by 10.6 to 20.2% from baseline values. Patients with whom treatment was least effective, had higher insulin resistance index ( $r=0.32$ ,  $p<0.05$ ), higher leptin levels ( $r=0.42$ ,  $p<0.05$ ), higher degree of liver steatosis on ultrasound examination ( $r=0.38$ ,  $p<0.05$ ), higher proportion of patients with emotionally triggered eating behavior ( $r=0.29$ ,  $p<0.05$ ), as well as more advanced dysbiotic abnormalities of gut microflora ( $r=0.27$ ,  $p<0.05$ ). To decrease dysbiotic abnormalities of the gut, patients with previous lack of treatment efficacy were administered a prebiotic complex Eubikor®. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and electrocardiographic monitoring before the start of the treatment allowed to avoid significant side effects with daily sibutramine dose of 15 mg. During treatment with sibutramine, the following potentially related side effects were reported: dryness of mouth (6 cases in 15% of patients), episode of tachycardia at rest (2 cases, 5% patients), transient sleep disorder (3 cases, 7.5% patients).

**Conclusion:** Sibutramine can be considered as an effective and safe agent for comprehensive treatment of patients with alimentary constitutional obesity grade II–III, resistant to previous medical therapy. Addition of the prebiotic complex (Eubikor®) to diet allows for improvement of treatment efficacy in patients taking Reduxin®.

**Key words:** obesity, resistance to medical therapy, metabolic syndrome, sibutramine, prebiotics.

## Литература (References)

1. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. М.: ВНОК; 2009. (Recommendations of experts of Society of cardiology of Russian Federation on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second review. Moscow: VNOK; 2009. Russian).
2. Вознесенская ТГ. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. Фарматека. 2009;(12):91–4. (Voznesenskaya TG. [Eating behavior disorders in obesity and their correction]. Farmateka. 2009;(12):91–4. Russian).
3. Eikelis N, Esler M. The neurobiology of human obesity. *Exp Physiol*. 2005;90(5):673–82.
4. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1476–83.
5. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):139–44.
6. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, Corthesy I, Macé K, Chou CJ. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J*. 2008;22(7):2416–26.
7. Методические рекомендации по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота. СПб.: СПбНИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; 1999. 34 с. (Methodical recommendations on microbiological diagnostics of intestinal dysbacterioses in treatment and diagnostic units of the Army and Fleet. Saint Petersburg: SPbNII epidemiologii i mikrobiologii imeni Pastera; 1999. 34 p. Russian).
8. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):218–27.

**Grinevich Vladimir Borisovich** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy No. 2 (postgraduate training)<sup>1</sup>

**Sas Evgeniy Ivanovich** – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy No. 2 (postgraduate training)<sup>1</sup>  
 ✉ 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation.  
 Tel.: +7 (904) 600 14 45.  
 E-mail: doctorsas@rambler.ru

**Kravchuk Yuriy Alekseevich** – PhD, Professor, Chair of Therapy No. 2 (postgraduate training)<sup>1</sup>

**Efimov Oleg Igorevich** – PhD, Assistant Professor, Chair of Therapy No. 2 (postgraduate training)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy; 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation