

Кондрашкина Ольга Викторовна

**ВЛИЯНИЕ СИБУТИРАМИНА НА ПОЛОВУЮ ФУНКЦИЮ У МУЖЧИН
С ОЖИРЕНИЕМ**

14.00.25 – «Фармакология, клиническая фармакология»

14.00.03 – «Эндокринология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор
Верткин Аркадий Львович

Научный консультант: кандидат медицинских наук
Калинченко Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты:

Ведущее учреждение:

Защита состоится «__» _____ 2006 года в __ часов на заседании диссертационного Совета Д208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по адресу: 127473 г. Москва, ул. Делегатская д. 20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО МГМСУ по адресу: г. Москва, ул. Вучетича, д. 10.

Автореферат разослан «__» _____ 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

М.В. Балуда

Список сокращений

АД - артериальное давление

АГ – артериальная гипертония

ГСПС - глобулин, связывающий половые стероиды

ИМТ – индекс массы тела

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ТАГ – триацилглицериды

МИЭФ – международный индекс эректильной функции

САО – северный административный округ

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЭКГ – электрокардиография

ЭД – эректильная дисфункция

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Нарушения половой функции при ожирении у мужчин встречаются более чем в 30% случаев (Калинченко С.Ю., Козлов Г.И., Андреева Е. Н., 2003). Наиболее распространенными нарушениями половой функции при ожирении являются эректильная дисфункция и снижение полового влечения (либидо). Значимость ожирения, как одного из ведущих факторов риска снижения полового влечения и развития ЭД, подтверждена в Массачусетском исследовании старения у мужчин (Feldman H.A., Golstein I., Hatzichristou D. G., et al. 1994). При этом в многочисленных исследованиях показано, что снижение или отсутствие половой функции влияет не только на качество жизни мужчины, но и сказывается на её продолжительности. Так, в исследовании, проводившемся на протяжении 25 лет и включавшем 270 мужчин и женщин в возрасте 60-94 года, частота половых актов коррелировала с продолжительностью жизни мужчин (Duce First Longitudinal Study of Aging, Palmore E.B., 1982). Согласно результатам шведского исследования, в котором в течение 5 лет наблюдались 128 женатых мужчин, более высокая летальность ассоциировалась с ранним прекращением сексуальной жизни (Persson G., 1981). Таким образом высокая распространенность нарушений половой функции у мужчин и их влияние на качество и продолжительность жизни делают актуальными исследования, направленные на разработку терапии нарушений половой функции у мужчин больных ожирением.

К основным, существующим на сегодняшний день, методам снижения массы тела относятся диета, усиление физической активности и фармакотерапия. Однако, применительно к мужчинам с ожирением первые два метода крайне малоэффективны (Калинченко С.Ю., Козлов Г.И., Андреева Е.Н., 2002).

Добиться снижения веса только диетическими рекомендациями практически невозможно в силу традиционно различного отношения к ожирению среди мужчин и женщин. Ожирение для мужчин не является косметическим де-

фектом, и с социальной точки зрения, значение пищи для мужчин намного выше, чем у женщин (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2004).

Также малоэффективен и путь усиления физической нагрузки, так как ожирение часто сопровождается снижением содержания тестостерона, играющего важную роль в поддержании физической активности (Калинченко С.Ю., 2003). Поэтому важнейшим компонентом в лечении ожирения у мужчин является фармакотерапия. Одним из эффективных препаратов, применяемым для лечения ожирения, является сибутрамин (Меридиа, Abbott Laboratories), однако, отсутствуют данные о его влиянии на половую функцию мужчин с ожирением.

Таким образом, изучение состояния половой функции и андрогенного статуса у мужчин с ожирением на фоне лечения сибутрамином является актуальным, как с научной, так и с практической точки зрения.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность терапии сибутрамином у мужчин с ожирением и нарушениями половой функции.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность и структуру нарушений половой функции у мужчин с ожирением.
2. Оценить влияние сибутрамина на массу тела, андрогенный статус и половую функцию у мужчин с ожирением.
3. Изучить влияние сибутрамина на секрецию иммунореактивного инсулина у мужчин с ожирением и нарушением половой функции
4. Оценить безопасность терапии сибутрамином у мужчин с ожирением и нарушением половой функции.

Научная новизна

Показано, что сибутрамин достоверно снижает массу тела у мужчин с ожирением, что сопровождается улучшением половой функции и повышение содержания свободного тестостерона.

Выявлена взаимосвязь гормональных нарушений, обусловленных ожирением, и нарушений половой функции у данной группы пациентов. Установлено, что в основе ЭД и снижения либидо у больных с ожирением лежит снижение содержания андрогенов. Впервые в Российской Федерации оценена эффективность применения сибутрамина у мужчин с ожирением и нарушениями половой функции.

Впервые продемонстрировано снижение уровня иммунореактивного инсулина под влиянием сибутрамина, что сопровождалось повышением уровня свободного тестостерона (получена статистически значимая корреляция: $r = -0,37$; $p = 0,013$).

Практическая значимость

В результате работы были получены данные о распространенности и клинических характеристиках нарушений половой функции у мужчин с ожирением. Показана высокая распространенность нарушений половой функции у больных ожирением.

Снижение массы тела на фоне приема сибутрамина позволяет улучшить, а в ряде случаев и восстановить эректильную функцию без применения препаратов, стимулирующих эрекцию. При этом установлено, что коррекция веса только с помощью диеты малоэффективна и не оказывает существенного влияния на половую функцию.

Показано, что уменьшение массы тела при использовании сибутрамина сопровождается улучшением показателей липидного спектра, а именно: снижением общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность нарушений половой функции у мужчин с ожирением является высокой;
2. Лечение ожирения сибутрамином оказывает положительное влияние на андрогенный статус, половую функцию и уровень липидов.
3. Снижение массы тела на фоне лечения сибутрамином сопровождается

снижением уровня инсулинорезистентности.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности Федерального государственного учреждения «Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ» г. Москвы, а также в педагогической работе на кафедре клинической фармакологии МГМСУ.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на совместном заседании кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО МГМСУ, кафедры диабетологии и эндокринологии ГОУ ДПО РМАПО и научных сотрудников Эндокринологического центра РАМН (28.11.2005).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, а также библиографии, содержащей __ отечественных и __ зарубежных источников. Диссертация изложена на ___ страницах машинописного текста, иллюстрирована __ таблицами, __ рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 72 пациента мужского пола от 34 до 70 лет (медиана среднего возраста 51 год) с ожирением, направленных кардиологами или терапевтами поликлиник в окружное эндокринологическое отделение САО города Москвы или к эндокринологу поликлиники №3 Управления делами Президента РФ (табл. 1).

Критериями включения в исследование являлись мужской пол, ИМТ более 30 кг/м², возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие пациентов на обследование, наличие у мужчины постоянной половой партнерши и доброжелательные отношения с ней.

Критерии исключения: сахарный диабет, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения II-IV функциональных классов, сердечная недостаточность II-IV функциональных классов по NYHA, операции на органах малого таза, нарушения функции щитовидной железы, гиперпролактинемия и гиперкортицизм, хроническая почечная недостаточность, постоянный прием препаратов с доказанным негативным влиянием на эректильную функцию (неселективные бета-блокаторы и диуретики тиазидного ряда), отказ пациента от соблюдения рекомендаций по диете. Исключались из исследования больные с максимальной систолической скоростью кровотока в кавернозных артериях полового члена в покое менее 8 см/с и отсутствием ее прироста при фармакологической нагрузке, так как данные изменения расцениваются как тяжелые необратимые формы нарушения артериального кавернозного кровотока.

Индекс массы тела обследованных пациентов составил от 30 до 42 кг/м² (медиана ИМТ 31,7 кг/м²).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных (n=72)

Характеристики	Значение (Me [25%;75%])
Возраст, лет	51 [45;57]
ИМТ, кг/м ²	31,7 [30,4;35,4]
Ожирение IА	15 (20,8%)
Ожирение IБ	36 (50%)
Ожирение II	21 (29,2%)
ИБС	23 (31,9%)
Артериальная гипертензия	37 (51,4%)
ХОБЛ	32 (44,4%)
Прием ИАПФ	26 (36,1%)*
Прием блокаторов кальциевых каналов	20 (27,8%)*

*от общего количества пациентов

В соответствии с критериями включения и исключения в исследовании вошли 15 (20,8% от общего числа) мужчин с ожирением IА ст., 36 (50%) – с ожирением IБ ст. и 21 (29,2%) – пациентов с ожирением II ст. У 23 (31,9%) имела место ИБС, у 32 (44,4%) – ХОБЛ, у 37 (51,4%) – артериальная гипертензия.

Больные с артериальной гипертензией, включенные в исследование, получали ингибиторы АПФ - 26 (36,1%), блокаторы кальциевых каналов - 20 (22,2%) человека.

Методом стратифицированной рандомизации пациенты были разделены на две группы: 42 больных составили основную группу, а 30 - контрольную. Средний возраст мужчин основной группы составил [Me; (25;75%)] 51,5 [45;57] года, контрольной - 54,5 [48;57] года.

Всем больным до и после курса лечения помимо стандартного клинического обследования (сбор жалоб, анамнеза, измерение АД, регистрация ЭКГ, общий анализ крови, анализ сыворотки крови с определением уровня билирубина, трансаминаз, показателей липидного спектра) проводилось определение антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела, объем талии, объем бедер). Индекс массы тела вычисляли как отношение массы тела, выраженной в килограммах, к квадрату роста, выраженного в метрах. Наличие ожирения, а также его степень оценивалась по классификации Международной группы по изучению ожирения (International Obesity Task Force – IOTF). Выяснялась наследственность и вредные привычки.

При физикальном обследовании оценивалось состояние кожных покровов, оволосение, состояние мышечной системы, состояние грудных желез и наружных половых органов.

Окружность талии измерялась под нижним краем ребер над пупком, окружность бедер - в самой широкой их области на уровне ягодиц. Показатель ОТ/ОБ, превышающий 0,9 расценивался как абдоминальное ожирение.

С целью выявления ЭД, снижения либидо и клинических признаков дефицита андрогенов проведено анкетирование с использованием шкалы Международного Индекса Эректильной Функции (МИЭФ-5) и опросника Andropause Self-Assesment соответственно.

Исследование гемодинамики полового члена осуществлялось с помощью ультразвуковой доплерографии артерий полового члена. Для проведения доплерографии был использован прибор «Angiodin» фирмы «Биосс» (Россия), который позволяет производить оценку функциональных параметров кровотока

в сосудах полового члена в покое и после фармакологической нагрузки, а также анализ кривых кровотока.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось всем больным при помощи монитора «МДП-НС-01» и «ВР.005 000 РЭ» (Россия). Данный прибор, действующий по осциллометрическому принципу, давал возможность одновременно регистрировать САД, ДАД и ЧСС. Установка режима регистрации и расшифровка данных производились с помощью компьютерной программы. Прибор позволял статистически обрабатывать данные в произвольно устанавливаемых временных интервалах день/ночь индивидуально для каждого больного, а также давал возможность установить верхние границы АД периода бодрствования и сна. Регистрационный диапазон прибора составлял 40-280 мм рт. ст.

Концентрация биохимических показателей сыворотки крови – холестерина (норма 3,3-5,2 ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (норма до 3,5 ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (норма более 0,90 ммоль/л), триглицеридов (норма 0,10-1,90 ммоль/л), определялась на биохимическом анализаторе «НІТАСНІ» («Biohringer Mannheim», Япония).

С целью оценки секреторной функции половых желез проводилось определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом с использованием номограммы по Vermeulen (нижняя граница нормы 225 пмоль/л). Уровни ЛГ (норма 2,5-11,0 ЕД/л), тестостерона (норма 11,0-33,3 нмоль/л) и эстрадиола (норма 73-206 пмоль/л) определялись на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «Vitros» (фирмы Johnson and Johnson, Великобритания), уровень ГСПС (норма 12,9-61,7 пмоль/л) – на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «Autodelfia» (фирмы Wallac, Финляндия).

Для оценки секреции инсулина и выявления возможной гиперинсулинемии проводилось определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) (норма 22-123 пмоль/л) на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «Autodelfia» (фирмы Wallac, Финляндия).

Кровь для исследований забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

При проведении исследования с момента его начала и на протяжении последующих 12 недель все включенные в исследование пациенты основной группы находились на диетотерапии (применялась низкокалорийная диета – 1400-1600 ккал в сутки) и ежедневно принимали сибутрамин («Меридиа», “Abbott Laboratories”, США) в дозе 10 мг, а пациенты контрольной группы находились только на диетотерапии. Все виды обследований пациентов проводились дважды: до лечения и на 12 неделе терапии.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Результаты исследований подвергнуты обработке методом вариационной статистики. Данные, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медианы (Me), минимального значения (min), максимального значения (max), 25-го квартиля (25%) и 75-го квартиля (75%). При описании качественных признаков представлены относительные величины.

Сравнение двух несвязанных групп по количественным признакам осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни. Сравнение двух несвязанных групп по качественным признакам осуществлялось путем анализа таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Сравнение связанных групп по количественным признакам осуществлялось с использованием критерия Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи количественных признаков использовался метод ранговой корреляции Спирмена. «Нулевая гипотеза» об отсутствии достоверности различий между сравниваемыми выборками отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность ЭД и снижения полового влечения у больных с ожирением, включенных в исследование, составила 84,7% и 79,2%, соответственно.

У 85,7% пациентов основной группы была выявлена ЭД, преимущественно легкой и умеренной степени выраженности, балл ЭД составил 15,0 [13;18],

при средней длительности расстройства 1,8 [1,2;4,0] года. Распространенность снижения полового влечения среди больных основной группы составила 78,6%.

У 83,3% мужчин контрольной группы была выявлена ЭД, преимущественно легкой и умеренной степени выраженности, балл ЭД составил 15,5 [13;18], при средней длительности расстройства 1,6 [1,0;4,0] года. Распространенность снижения полового влечения среди больных контрольной группы составила 80%.

Таким образом, основная и контрольная группы были статистически сопоставимы как по возрасту, так и выраженности и продолжительности нарушений половой функции (U-критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$) и их распространенности (точный критерий Фишера, $p > 0,05$).

Все пациенты основной и контрольной группы на момент включения в исследование имели различной степени выраженности ожирение, нарушения липидного обмена и снижение содержания половых гормонов, при этом основная и контрольная группа были сопоставимы по всем исследуемым показателям (U-критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$). При корреляционном анализе не было выявлено зависимости нарушений половой функции от степени ожирения.

Через 12 недель после начала лечения статистический анализ полученных данных выявил достоверное улучшение антропометрических показателей только на фоне лечения сибутрамином (табл. 2).

Таблица 2.

Изменение показателей антропометрии

Показатель	Основная группа (n=42)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Масса тела, кг	100,5 [95;115]	98,5 [90;113]*	99,5[95;115]	99 [93;115]
ИМТ, кг/м ²	32 [30,5;37,1]	31,1[29,6;36,3]*	32,5[30,2;37]	32,3[30,0;36,6]
ОТ/ОБ	1,2 [0,92;1,0]	0,98 [0,90;1,0]*	1,0 [0,90;1,0]	1,0 [0,9;1,0]

* $p < 0,05$ – значимость различий до и после лечения

Так, масса тела, у пациентов, принимавших сибутрамин, достоверно снизилась со 100,5 [95;115] кг до 98,5 [90;113] кг ($p < 0,001$), а в группе диетотерапии масса тела статистически значимо не изменилась, снизившись в среднем с 99,5[95;115] до 99 [93;115] кг ($p = 0,34$).

В основной группе через 12 недель было также отмечено статистически значимое снижение ИМТ, соотношение ОТ/ОБ.

Таблица 3.

Изменения показателей СМАД

Показатель	Основная группа (n=42)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднесуточные показатели САД, мм. рт. ст.	138,3[130;150]	133,7[127;144,4]*	140,0 [130;150]	135,0 [125;145]*
Средне суточные показатели ДАД, мм. рт. ст.	91,0 [85;96,6]	87,7[80,7;94,5]*	92,0 [86;97]	90,0 [80;95]*

Среднесуточные показатели как систолического, так и диастолического давления у пациентов основной и контрольной групп после проведенной терапии стали достоверно ниже (табл. 3). Так, САД у пациентов, принимавших сибутрамин, в среднем снизилось со 138,3 [130;150] мм рт. ст. до 133,7 [127;144,4] мм рт. ст. ($p < 0,001$), а в группе диетотерапии – со 140 [130;150] мм рт. ст. до 135 [125;145] мм рт. ст. ($p = 0,01$). Среднесуточное ДАД снизилось как у пациентов основной, так и контрольной группы, составив соответственно 87,7[80,7;94,5] и 90 [80;95] мм рт. ст.

Прием сибутрамина сопровождался достоверным снижением уровня общего холестерина с 6,1 [5,8;7,0] до 5,7 [5,1;6,1] моль/л, ($p < 0,001$), ЛПНП с 2,5 [1,9;3,6] до 2,4 [1,8;3,3] моль/л, ($p < 0,001$) и триглицеридов с 2,3 [1,3;2,8] до 2,0 [1,2;2,7] моль/л, ($p < 0,001$), при этом не было выявлено достоверных различий между уровнями холестерина ЛПВП до и после лечения (табл. 4).

У пациентов, находившихся на диетотерапии, показатели общего холестерина ($p = 0,14$), триглицеридов ($p = 0,08$), ЛПНП ($p = 0,06$) и ЛПВП ($p = 0,1$) достоверно не изменились.

Таблица 4.

Изменение показателей липидного спектра

Показатель	Основная группа (n=42)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	На фоне терапии сибутрамином	До лечения	На фоне диетотерапии
Общий холестерин, ммоль/л	6,1 [5,8;7,0]	5,7 [5,1;6,1]*	5,9 [5,8;7,0]	5,9 [5,2;6,9]
ЛПВП, ммоль/л	2,3 [1,3;3,4]	2,3 [1,0;3,4]	2,9 [1,8;3,9]	2,9 [2,0;3,8]
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [1,9;3,6]	2,4 [1,8;3,3]*	2,1 [1,8;3,0]	2,3 [1,8;2,9]
ТГ, ммоль/л	2,3 [1,3;2,8]	1,98[1,2;2,7]*	2,3 [1,4;2,8]	2,3 [1,2;2,8]

* $p < 0,05$ – значимость различий до и после лечения

Терапия сибутрамином сопровождалась статистически значимым улучшением показателей клинических проявлений половой функции (табл. 5). Так, средний балл ЭД по шкале МИЭФ-5 увеличился с 15 [13;18] до 17 [15;20], в то время как в контрольной группе повышение среднего балла эректильной функции не было достоверным ($p=0,08$). После проведенной терапии сибутрамином распространенность ЭД в основной группе уменьшилась, составив 76,2%. (рис. 1).

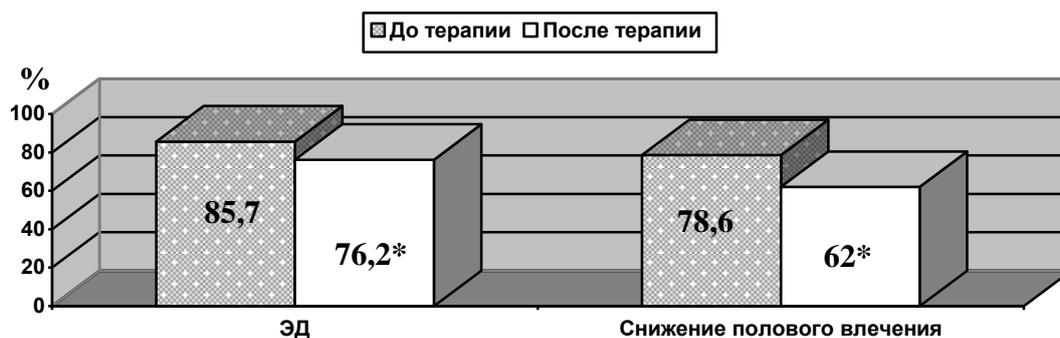


Рис. 1. Распространенность нарушений половой функции у пациентов с ожирением в основной группе до и после терапии сибутрамином

* $p < 0,05$

При этом у всех (100%) пациентов с тяжелой формой ЭД (4 пациента) после проведенной терапии сибутрамином ЭД перешла в умеренную форму; у 50% (9 из 18) пациентов с умеренной формой ЭД после терапии ЭД перешла в легкую форму и у 50% (10 из 20) пациентов с легкой формой ЭД после терапии

эректильная функция восстановилась полностью.

Распространенность снижения полового влечения у пациентов после проведенной терапии также уменьшилась и составила 62%. Выраженность симптомов андрогенодефицита по балльной шкале Andropause Self-Assesment достоверно ($p < 0,01$) уменьшилась как в основной, так и в контрольной группе, при этом средний балл составил соответственно 16 и 15 до и после лечения.

Таблица 5.

Изменение клинических показателей половой функции

Показатель	Основная группа (n=42)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	На фоне терапии сибутрамином	До лечения	На фоне диетотерапии
Балл ЭД по МИЭФ-5	15,0 [13;18]	17,0 [15;20]*	15,5 [13;18]	17,0 [13;20]
Балл андрогенодефицита	16,0[13;19]	15,0 [11;16]*	16,0 [13;20]	15,0 [13;18]*

* $p < 0,01$ – значимость различий до и после лечения

Наряду с некоторым недостоверным улучшением клинических показателей половой функции у больных с ожирением после проведенной диетотерапии распространенность ЭД в контрольной группе, так же как и в основной группе уменьшилась, но в значительно меньшей степени и составила 80% (эректильная функция восстановилась полностью только у одного пациента). Распространенность снижения полового влечения у пациентов после проведенной терапии также уменьшилась в меньшей степени, чем в основной группе и составила 66,7% (рис. 2).

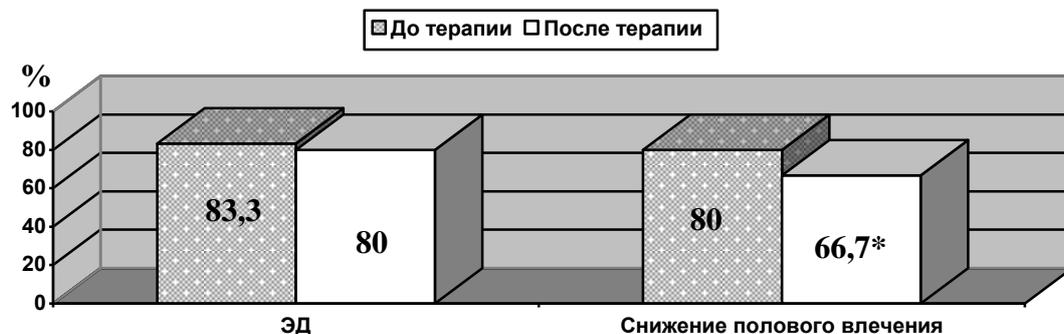


Рис. 2. Распространенность нарушений половой функции у пациентов с ожирением в контрольной группе до и после терапии

* $p < 0,05$

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности проводимой терапии сибутрамином в плане улучшения половой функции, вплоть до ее полного восстановления.

В контрольной группе, напротив, после проведенной диетотерапии статистический анализ полученных данных не выявил достоверных улучшение показателей половой функции, хотя тенденция была положительной.

При исследовании гормонального статуса выявлено статистически значимое повышение уровня общего тестостерона как в основной, так и в контрольной группе (с 8,2 [5,6;10,4] до 8,9 [6,2;12,4] и с 8,3 [5,6;9,9] до 8,6 [6,2;10,2] нмоль/л соответственно, $p < 0,01$).

Таблица 6.

Изменение показателей андрогенного статуса

Показатель	Основная группа (n=42)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	На фоне лечения сибутрамином	До лечения	На фоне диетотерапии
Общий тестостерон, нмоль/л	8,2 [5,6;10,4]	8,9 [6,2;12,4]*	8,3 [5,6;9,9]	8,6 [6,2;10,2]*
Свободный тестостерон, пмоль/л	150 [90;210]	167,5 [90;245]*	137,5 [80;175]	145,0 [80;185]
ГСПС, пмоль/л	31,7 [22,4;52,8]	30,6 [23,6;55,1]	34,8 [23,3;58,4]	38,1 [28,9;60,3]
ЛГ, ЕД/л	3,4 [3,3;4,7]	3,5 [3,4;4,7]*	3,1 [2,5;4,5]	3,3 [2,5;4,4]
Эстрадиол, пмоль/л	151 [89,5;234]	133,4 [87,6;194]*	162 [97,6;234]	140,1 [99,0;198,0]

* $p < 0,05$ – значимость различий до и после лечения

Статистически значимое изменение других показателей отмечено лишь у пациентов, принимавших сибутрамин. Так, содержание свободного тестостерона, в этой группе повысилось со 150 [90;210] до 167,5[90;245] пмоль/л ($p<0,01$), в то время как у пациентов, соблюдавших диету, - со 137,5[80;175] до 145,0 [80;185] пмоль/л, $p=0,06$). В основной группе выявлено достоверное повышение уровня ЛГ ($p<0,001$) и снижение эстрадиола ($p<0,001$), в то время как в контрольной группе эти показатели значимо не изменились, что свидетельствует об уменьшении ароматизации андрогенов в жировой ткани.

Достоверных различий в значениях ГСПС как в основной, так и в контрольной группе за время наблюдения не отмечено.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии сибутрамина на андрогенный статус мужчин с ожирением.

Уровень общего тестостерона в контрольной группе после проведения диетотерапии недостоверно возросли, при этом не было выявлено статистически значимых различий в изменении уровней ГСПС и свободного тестостерона, что и объясняет отсутствие достоверного улучшения половой функции в контрольной группе, так как именно свободный тестостерон обуславливает клинические эффекты. Уровни ЛГ и эстрадиола достоверно не изменились, при наличии некоторой тенденции к положительной динамике этих показателей.

Менее значимое улучшение клинических и лабораторных показателей, характеризующих состояние половой функции в контрольной группе, объясняется более низкими темпами снижения массы тела за период исследования по сравнению с основной группой (рис. 3). Лечение ожирения принято считать эффективным, если снижение массы тела составляет не менее 2% в месяц.

Как показал анализ, снижение массы тела в основной группе составило в среднем 2% [2;3] (min 1,0; max 13,0), в то время как в контрольной – 0,5% [0;1] (min 0; max 2,0), что достоверно ниже (U-критерий Манна-Уитни, $p<0,001$).

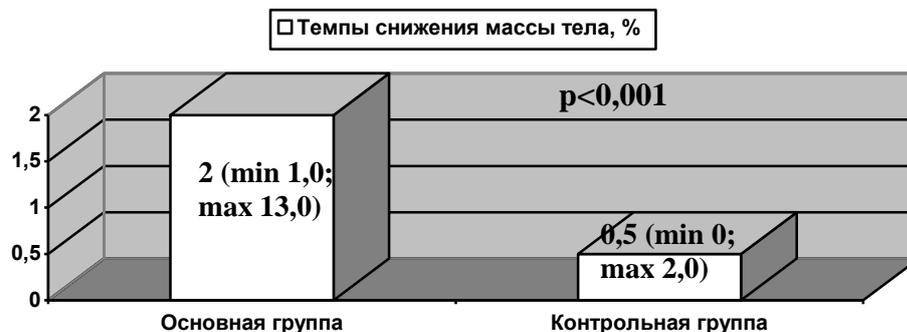


Рис. 3. Темпы снижения массы тела у пациентов с ожирением в основной и контрольной группе

При этом была выявлена прямая умеренная корреляция между снижением массы тела и увеличением уровня общего тестостерона ($r=0,33$; $p=0,005$) и прямая умеренная корреляция между снижением массы тела и увеличением уровня свободного тестостерона ($r=0,5$; $p<0,001$), что демонстрирует положительное влияние снижения массы тела на содержание андрогенов. Кроме того, была выявлена обратная умеренная корреляция между снижением массы тела и баллом андрогенного дефицита, оцениваемого по шкале Andropause Self-Assesment ($r=-0,3$; $p=0,013$), что подтверждает положительное влияние снижения массы тела не только на содержание андрогенов, но и на соматический статус и половую функцию.

Таким образом, эффективность терапии нарушений половой функции и повышения содержания тестостерона у больных с ожирением зависит от степени снижения массы тела, что позволяет рекомендовать препарат сибутрамин с целью достижения максимального снижения массы тела.

Известно, что одним из патогенетических механизмов ожирения является инсулинорезистентность, которая может быть оценена с помощью определения уровня иммунореактивного инсулина.

В основной группе имело место достоверное уменьшение уровней иммунореактивного инсулина после терапии сибутрамином ($p<0,001$), который составил 109,5 [97;155] пмоль/л до терапии и 101,1 [95,2;128,9] пмоль/л – через 13 недель лечения. При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая взаимосвязь между снижением уровня иммунореактивно-

го инсулина и содержанием свободного тестостерона ($r=-0,37$; $p=0,013$),

Таблица 7.

Показатели иммунореактивного инсулина

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	На фоне сибутрамина	До лечения	На фоне диетотерапии
иммунореактивный инсулин, пмоль/л	109,5 [97;155]	101,1 [95,2;128,9]*	123,0 [98;156]	130,0 [97,7;138,0]

** $p<0,001$ – значимость различий до и после лечения

В контрольной группе, напротив, достоверного изменения уровня иммунореактивного инсулина выявлено не было ($p=0,26$). Так, значение данного показателя до диетотерапии и через 12 недель наблюдения составило соответственно 123 [98;156] пмоль/л и 130 [97,7;138] пмоль/л.

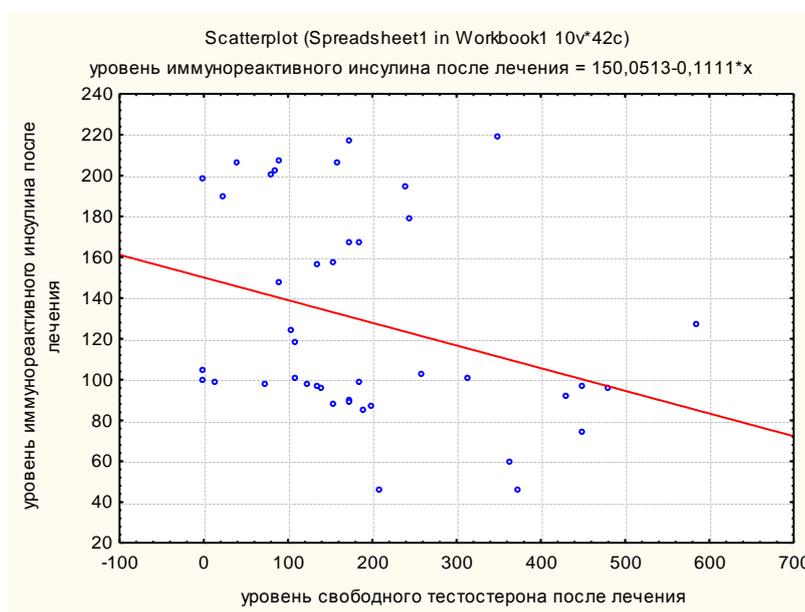


Рис. 4. Корреляция между уровнем иммунореактивного инсулина и свободным тестостерона в основной группе.

Таким образом, терапия сибутрамином не только улучшает половую функцию и приводит к повышению содержания андрогенов у больных ожирением, но и приводит к уменьшению уровня иммунореактивного инсулина, что

отражает уменьшение инсулинорезистентности.

У 3 (7,1 %) пациентов на фоне приема сибутрамина была отмечена незначительная сухость во рту, и у одного пациента (2,4%) отмечалась преходящая слабовыраженная тахикардия. Несмотря на описанный в рекомендации по применению побочный эффект препарата – повышение артериального давления, у пациентов, включенных в данное исследование, не только не было выявлено такового, но и напротив, было выявлено достоверное снижение показателей АД.

Выводы

1. У мужчин с ожирением имеет место высокая распространенность нарушений половой функции: ЭД выявлена у 84,7% пациентов, а снижение полового влечения – у 79,2%. При этом распространенность и степень тяжести нарушение половой функции не зависела от степени ожирения.

2. Снижение массы тела на фоне терапии сибутрамином сопровождается достоверным улучшением половой функции.

3. В основе улучшения половой функции лежит повышение содержания тестостерона, которое позитивно коррелирует со снижением массы тела.

4. Наряду с улучшением половой функции, терапия сибутрамином способствует снижению гиперинсулинемии, липидов крови.

5. Терапия сибутрамином при ожирении является безопасной и хорошо переносимой.

Практические рекомендации

1. Учитывая высокую распространенность нарушений половой функции у больных ожирением, необходимо активное выявление симптомов андрогенного дефицита у данной категории пациентов с использованием современного опросника Andropause Self-Assessment.

2. Ожирение у мужчин негативно влияет на обмен липидов и андрогенов, что диктует необходимость коррекции веса.

3. Диетотерапия малоэффективна, поэтому применение сибутрамина при ожирении и нарушениях половой функции является патогенетически обос-

нованным и эффективным в силу положительного влияния на андрогенный статус.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Верткин А.Л., Калинин С.Ю., Кондрашкина О.В. Ожирение, тестостерон. Подходы к коррекции и лечению в общесоматической практике. // Консилиум. – 2005. - №5. – С. 409.
2. Верткин А.Л., Колосова Е.С., Полупанова Ю.С., Аринина Е.Н., Удовенко Е.В., Кондрашкина О.В. Информированность врачей различных специальностей об эректильной дисфункции, эпидемиологии, методах коррекции в общесоматической практике. // Медицинский форум «Здоровый мир»: Сборник трудов. – Ростов-на-Дону. – 2005. – С.51 – 52.
3. Кондрашкина О.В., Калинин С.Ю., Верткин А.Л., Роживанов Р.В. Эффективность применения сибутрамина (Меридиа) у мужчин больных ожирением и нарушениями половой функции. // Сексология и сексопатология. – 2006. - №1. – С.36 – 38.
4. Кондрашкина О.В., Калинин С.Ю., Верткин А.Л., Роживанов Р.В. Эффективность применения сибутрамина (Меридиа) у мужчин с ожирением и нарушениями половой функции. // 2-я Всероссийская конференция “Мужское здоровье”: Материалы конференции. Москва. – 2006. – С. 292.
5. Аринина Е.Н., Колосова Е.С., Кондрашкина О.В. Тестостерон и не эндокринная патология. // Терапевт. – 2006. – №6. – С.