

ОРЛИСТАТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

В последние годы проблеме профилактики и лечения ожирения уделяется все больше внимания. Уже давно ожирение рассматривается не просто как избыток жировой ткани в организме, а как хроническое рецидивирующее заболевание, результат нарушения энергетического баланса, которое развивается при увеличении потребления пищи и снижении расхода энергии и тесно ассоциировано с рядом серьезных осложнений. В фармакотерапии ожирения широко применяется орлистат (Ксеникал) – препарат периферического действия, не обладающий системными эффектами [11, 24, 27]. Ксеникал – это наиболее изученный фармакологический препарат для снижения веса. Свыше 30 000 пациентов с избыточным весом были вовлечены в КИ, из них – более 2 500 пациентов с СД2. Препарат и на сегодняшний день остается прорывом в лечении избыточного веса/ожирения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, фармакотерапия, орлистат.

A.M. MKRTUMYAN, MD, Prof., E.V. BIRYUKOVA, MD, Prof.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
ORLISTAT IN COMBINATION THERAPY OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES

Over the past years, the focus has been growing on the prevention and treatment of obesity. Obesity has long been considered not just as excess body fat but as a chronic relapsing disease, the result of energy disbalance, which develops with an increase in food intake and reduced energy expenditure and is closely associated with a number of serious complications. Orlistat (Xenical), a peripherally acting drug without systemic effects [11, 24, 27], has been widely used in pharmacological treatment of obesity. Xenical is the most well-studied medication for weight loss. More than 30,000 patients with obesity were involved in clinical trials, of which over 2,500 patients had type 2 diabetes. Till today, the drug remains a breakthrough in the treatment of overweight/obesity.

Keywords: type 2 diabetes, obesity, pharmacotherapy, orlistat.

Избыточный вес способствует развитию и проявлению таких хронических заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистая патология, заболевания опорно-двигательной системы, пищеварительного тракта, некоторые виды злокачественных опухолей и мн. др., что значительно ухудшает прогноз жизни (рис. 1). Ожирение резко влияет на снижение продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний.

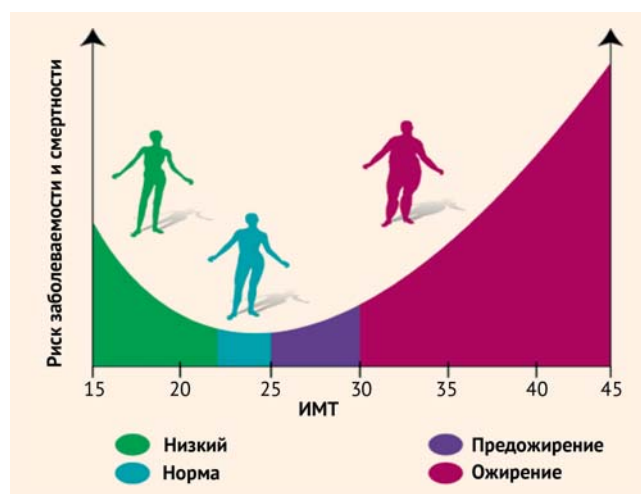
ВОЗ рассматривает ожирение как глобальную эпидемию, охватывающую миллионы людей. Эпидемия ожирения увеличивается драматическими темпами: в начале XXI в. более чем удвоилась распространенность заболевания среди лиц активного трудоспособного возраста и уже четверть взрослого населения планеты имеет ожирение, а около половины – избыточную массу тела [1, 22]. Цифры неутешительны и для подрастающего поколения: наблюдается быстрый рост частоты ожирения, и в развитых странах мира его имеет 15% подростков [20]. Избыточный вес в детстве – значимый предиктор ожирения в зрелом возрасте, кроме того, он способствует развитию связанных с ним заболеваний, преждевременной смерти и инвалидизации. Рост заболеваемости ожирением у детей и подростков в первую очередь сопровождается увеличением численности больных СД2.

Избыточный вес и ожирение являются ведущей причиной высокой распространенности в популяции сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета

2-го типа [3, 12, 14]. Распространенность СД2 увеличивается с ростом индекса массы тела (ИМТ): у лиц с ИМТ 25–29,9 кг/м² она составляет 2%, у лиц с ИМТ 30–34,9 кг/м² – уже 8% и 13% при ИМТ более 35 кг/м². По мнению IDF, более чем половина случаев СД2 могла бы быть успешно предупреждена при условии профилактики увеличения массы тела.

Следует помнить, что снижение массы тела на 5–10% позволяет существенно уменьшить клинические проявле-

Рисунок 1. ИМТ и прогноз жизни



ния, улучшить контроль и повысить эффективность терапии коморбидных ожирению заболеваний. Однако масса тела и другие важные показатели антропометрии пациентов (например, окружность талии) на практике не всегда определяются, поэтому в качестве диагноза ожирение редко фигурирует в истории болезни. Наиболее адекватный показатель содержания жира в организме – индекс массы тела (ИМТ), который тесно коррелирует с общим содержанием жира в организме: $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$. ВОЗ использует термин «ожирение» применительно к пациентам с $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$. Мужчин и женщин с $ИМТ 25-29,9 \text{ кг/м}^2$ считают имеющими избыток массы тела. ИМТ в диапазоне 30,0 до 34,9 кг/м^2 соответствует ожирению первой степени; от 35,0 до 39,9 кг/м^2 – ожирению второй степени; ИМТ более 40 кг/м^2 – ожирению третьей степени, или морбидному.

Ожирение – это многофакторное заболевание. Наследственный фактор предопределяет развитие ожирения, но решающим, независимо от возраста, пола, фактором является образ жизни человека. Чаще всего встречается экзогенно-конституциональная форма ожирения, обусловленная неправильным характером питания (высококалорийное, нерегулярное, систематическое переедание) и низким уровнем физической активности.

Эпидемия ожирения увеличивается драматическими темпами: в начале XXI в. более чем удвоилась распространенность заболевания среди лиц активного трудоспособного возраста и уже четверть взрослого населения планеты имеет ожирение, а около половины – избыточную массу тела

Ожирение является результатом нарушения энергетического баланса и развивается при увеличении потребления пищи и снижении расхода энергии. Ежедневный положительный баланс энергии в пределах всего лишь 100 ккал приводит к увеличению массы тела за год на 3–5 кг. В последние десятилетия повсеместно изменилась структура питания населения, увеличилось потребление высококалорийных продуктов с большим содержанием жира и с низким содержанием клетчатки. Напомним, что суммарный энергетический расход в организме складывается из трех компонентов: основного обмена (60–65%), специфического динамического действия пищи (термогенез – 10%) и физической активности (20–40%). Как наиболее энергоемкие из всех пищевые жиры (1 г = 9 ккал) легко откладываются в организме, превращаясь в жировые запасы при минимальных энергетических затратах. К тому же жиры не обладают такими насыщающими свойствами, как белки и углеводы, и привычное потребление богатой жирами пищи может частично подавить компоненты системы, регулирующие аппетит, уменьшая чувство насыщения. На депонирование жира требуется меньше энергии, чем на накопление углеводов. Наконец, пища, насыщенная жирами, вызывает менее активный пищевой термогенез, не требует длительного пережевывания,

Рисунок 2. Нейроэндокринный контроль накопления энергии



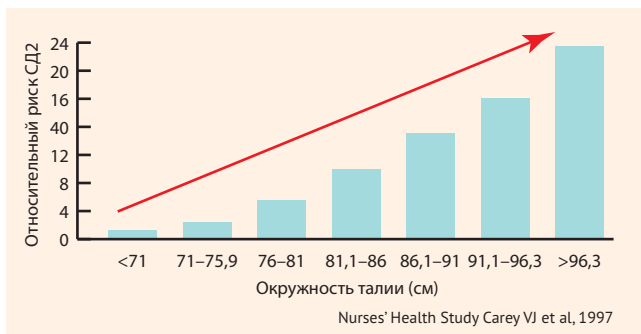
вания, чем продукты, богатые углеводами и клетчаткой, что также способствует перееданию.

При всех формах ожирения имеют место нарушения центральных механизмов регуляции, изменяющих поведенческие реакции. Ключевые центры, регулирующие потребление пищи и энергетический баланс, включают область латерального гипоталамуса, которая регулирует чувство голода, и область вентромедиального гипоталамуса, которая контролирует чувство насыщения. Нарушения любого звена этого сложного механизма может привести к изменениям потребления пищи и депонированию жира (рис. 2). Одни моноамины, обладая орексигенными эффектами, увеличивают, другие, обладая анорексигенными эффектами, напротив, снижают потребление пищи.

В патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний существенная роль отводится самой жировой ткани как самостоятельному секреторному органу. Жировую ткань отличает ауто-, пара- и эндокринная функция; она секретирует большое количество цитокинов, обладающих различными биологическими эффектами, способными вызывать развитие сопутствующих избыточному накоплению массы тела нарушений, в том числе и инсулинорезистентности (ИР) [7]. Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышение активности симпатической нервной системы, норадреналина, инсулина сопровождается повышением продукции кортизола, тестостерона у лиц женского пола и снижением прогестерона, тестостерона у мужчин, что также способствует прогрессированию метаболических нарушений. Жировая ткань изменяет реактивность организма, способствует развитию субклинического воспаления.

ИР часто выявляется у больных ожирением, при других заболеваниях или нарушениях, входящих в понятие «метаболический синдром» (МС). Это один из двух ведущих патогенетических механизмов СД2, другой дефект – секреторная недостаточность β-клеток поджелудочной железы.

Рисунок 3. Висцеральное ожирение увеличивает риск СД2



Риск развития сопутствующих ожирению заболеваний в значительной степени определяется особенностями отложения жировой ткани в организме. Ведущую роль в развитии и прогрессировании ИР играет жировая ткань абдоминальной области. При одинаковом индексе массы тела (ИМТ) абдоминальное ожирение сопровождается более высоким риском развития ССЗ, СД2, чем периферическое (гиноидное) ожирение. Клиническим признаком абдоминального ожирения является увеличение окружности талии у мужчин более 94 см, а у женщин более 80 см (рис. 3).

Особенность висцеральных адипоцитов – высокая чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкая к антилиполитическому действию инсулина. Частота и выраженность ИР при ожирении возрастают при увеличении общей жировой массы, особенно в висцеральной области. Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали значимую роль ИР в преждевременном развитии и ускоренном прогрессировании ССЗ, связанных с атеросклерозом, а также в увеличении риска острых макроваскулярных осложнений. Резистентность к инсулину вне зависимости от других значимых сосудистых факторов риска, включая гипергликемию, дислипидемию, курение, значимо увеличивает предрасположенность к развитию ССЗ, способствует развитию неблагоприятного прогноза [26]. К тому же степень ИР является независимым предиктором прогрессирования поражения почек [30].

Одним из ведущих звеньев ожирения является изменение секреции инсулина. Гиперинсулинемия усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями, а также уменьшает гепатическую продукцию глюкозы, что определенное время поддерживает нормальное содержание глюкозы крови. Компенсаторная гиперинсулинемия, развивающаяся в условиях снижения чувствительности тканей к действию инсулина, направлена на поддержание углеводного обмена в норме на начальных этапах, однако при этом способствует развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений. С одной стороны, гиперинсулинемия является необходимой для преодоления тканевой резистентности к инсулину, а с другой – патологическим процессом, способствующим возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и системных нарушений.

Ожирение представляет собой междисциплинарную проблему, и лечить эту патологию должны врачи любой специальности; при своевременных вмешательствах заболевание становится обратимым. Лечение ожирения – достаточно сложная задача, поскольку это хроническое заболевание, требующее длительного, систематического наблюдения и лечения [5, 12]. Современные подходы к терапии ожирения заключаются в использовании нефармакологических методов терапии, которые при необходимости дополняются фармакотерапией, хирургическим лечением (табл.).

Основной целью лечения ожирения, наряду со снижением массы тела, является предотвращение или улучшение течения сопутствующих заболеваний, максимальное снижение риска развития ССЗ и их осложнений и повышение качества жизни [2, 14]. С медицинских позиций для улучшения состояния здоровья совсем не обязательно стремиться к достижению идеальной массы тела: клинически значимое снижение массы тела составляет не менее 5% от величины исходного веса, все это выполнимо для большинства людей. Для пациентов с ИМТ более 35 кг/м² целью терапии является снижение массы тела на 10% от исходной величины.

Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали значимую роль ИР в преждевременном развитии и ускоренном прогрессировании ССЗ, связанных с атеросклерозом, а также в увеличении риска острых макроваскулярных осложнений

Оптимальным считается постепенное умеренное снижение массы тела – от 0,5 до 1 кг в неделю за первые 3–6 месяцев с последующей его стабилизацией в течение полугода. В частности, пусть ближайшей целью станет похудение на 2 кг за 1 месяц, а отдаленной – на 6–10 кг за полгода. Снижение массы тела в пределах 5,0–9,9 кг уменьшает риск развития артериальной гипертензии на 15%, снижение на 10 кг и более – на 26% [14]. Снижение массы тела на 10% и более приводит к снижению риска развития СД2 на 44% [5].

Основа терапии ожирения – это низкокалорийное питание и ограничение жиров, причем отрицательный энергетический баланс достигается снижением калорийности рациона на 500–600 ккал/сут. Снижение веса может быть достигнуто при соблюдении низкокалорийной диеты, содержащей не более 25–30% жира от суточной калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров менее 7–10%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, холестерина менее 200–300 мг. При анализе содержания жиров в рационе пациента необходимо оценивать не только животные, но и растительные жиры, не только явные, но и скрытые жиры. Содержание клетчатки должно составлять более 20–25 г/сут. Потребление углеводов (медленноусвояемых) должно составлять 55–60%, белков – 15% от общей калорийности рациона. Рекомендуется употребление соли в умеренных количествах (до 5 г в день).

Важно заметить, что снижение массы тела всегда более эффективно на фоне диетотерапии и повышения физической активности, которая снижает пристрастие к потреблению пищи, особенно богатой жирами [21]. Ежедневные физические упражнения должны осуществляться в обязательном порядке. Несмотря на доказанную эффективность сочетания диетотерапии с повышением физической активности, только 20% пациентов, стремящихся снизить массу тела, используют эти лечебные подходы одновременно. Больным могут быть рекомендованы регулярные динамические физические нагрузки (дозированная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4–5 занятий в неделю по 30–45 мин), поскольку в начале терапии больные часто не в состоянии выполнять продолжительные и интенсивные занятия. К сожалению, на практике пациенты с избыточной массой тела чаще недооценивают калорийность употребляемой пищи и переоценивают свои физические нагрузки.

Фармакотерапия ожирения используется в качестве дополнения к немедикаментозным методам и позволяет повысить приверженность пациентов к немедикаментозному лечению, достигнуть более эффективного снижения массы тела и его поддержания в течение длительного периода. Медикаментозная терапия проводится пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м², а также имеющим ИМТ ≥ 27 кг/м² в случае наличия связанных с ожирением патологических состояний и факторов риска ССЗ [1, 22]. Наибольший интерес вызывают препараты, фармакологическое действие которых направлено не только на снижение массы тела, но и на коррекцию гормонально-метаболических нарушений и сопутствующих ожирению патологических состояний [5, 22].

В фармакотерапии ожирения широко применяется орлистат (Ксеникал) – препарат периферического действия, не обладающий системными эффектами [11, 24, 27]. Ксеникал – это наиболее изученный фармакологический препарат для снижения веса, более чем 30 000 пациентов с избыточным весом были вовлечены в КИ, а также более 2 500 пациентов с СД2. Препарат и на сегодняшний день остается прорывом в лечении избыточного веса/ожирения.

Фармакологическое действие Ксеникала обусловлено способностью препарата ковалентно связываться с

активным центром липаз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в дальнейшем инактивируя его. Липазы ЖКТ являются основными ферментами, которые контролируют гидролиз пищевых триглицеридов до моноглицеридов и жирных кислот. Ингибируя липазы ЖКТ, Ксеникал препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% пищевых жиров. Подобный механизм вызывает хронический дефицит энергии, что при длительном приеме способствует снижению массы тела.

С медицинских позиций для улучшения состояния здоровья совсем не обязательно стремиться к достижению идеальной массы тела: клинически значимое снижение массы тела составляет не менее 5% от величины исходного веса, все это выполнимо для большинства людей

Дополнительно к этому препарат уменьшает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишки, что уменьшает растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя уменьшению гиперхолестеринемии.

Фармакологический эффект зависит от наличия в диете жиров; для пациентов, принимающих Ксеникал, рекомендована диета с их низким содержанием. Ксеникал назначается по 120 мг 3 раза в день во время или в течение часа после еды приема, при условии наличия жиров в пище. Рекомендуемая эффективная доза препарата составляет 120 мг 3 раза в сутки (360 мг/сут).

Переносимость Ксеникала обратно пропорционально коррелирует с количеством жира в пище. У пациентов, которые не контролируют во время еды количество пищевых жиров, стул становится учащенным, маслянистым, могут возникать неприятные проявления со стороны органов ЖКТ, такие как вздутие живота, метеоризм. Желудочно-кишечные проявления уменьшаются при уменьшении в рационе жирной пищи. Противопоказаниями к применению препарата являются синдром мальабсорбции, холестаза, гиперчувствительность к препарату или его компонентам.

Показано, что в комбинации с умеренно низкокалорийной диетой Ксеникал значительно уменьшает массу тела и ее повторную прибавку, улучшает состояние сопутствующих ожирению заболеваний и повышает качество жизни [15, 18]. Это позволяет рекомендовать применение препарата для долгосрочного контроля веса у больных ожирением. На сегодняшний день это единственный препарат для коррекции массы тела, одобренный для применения у подростков в возрастной группе 12–16 лет. Препарат можно применять длительно непрерывно в течение 4 лет.

Детальное изучение клинической эффективности Ксеникала в

Таблица. Выбор методов терапии ожирения в зависимости от ИМТ

Лечение	ИМТ, кг/м ²				
	25,0–26,9	27,0–29,9	30–34,9	35,0–39,9	$\geq 40,0$
Низкокалорийное питание Физические упражнения Изменение поведения	+	+	+	+	+
Фармакотерапия	–	Коморбидные состояния	+	+	+
Хирургическое лечение	–	–	–	Коморбидные состояния	+

многочисленных исследованиях определило новые возможности в лечении больных с ожирением [13, 15, 26]. Интерес представляет клиническое исследование (КИ) XXL (Xenical ExtraLarge Study). XXL – самое крупномасштабное исследование, которое помогло оценить эффективность терапии Ксеникалом в реальной клинической практике, с участием 15 549 пациентов (средний возраст 48 лет) с рядом сопутствующих заболеваний (около половины имели 2–3, треть пациентов – 3 и более коморбидных ожирению заболеваний) [24]. Так, артериальная гипертензия имела место у 41%, дислипидемия – у 34% и СД2 – у 16% пациентов. Длительность терапии Ксеникалом составила в среднем 7,1 мес. Большинство пациентов ранее имели попытки снизить массу тела, однако менее 10% из них сумело достигнуть 5%-ного снижения массы тела и его дальнейшего поддержания. В конце исследования среднее снижение массы тела составило 10,7%, ИМТ – 3,76 кг/м². Причем 87% пациентов потеряли более 5%, а половина пациентов – более 10% от исходной массы тела.

Наряду со снижением массы тела, благоприятные эффекты применения Ксеникала отмечались у пациентов, имеющих патологические состояния, ассоциированные с ожирением. В частности, снижение систолического/диастолического давления в конце исследования составило 8,7/5,1 мм рт. ст. У пациентов с артериальной гипертензией среднее систолическое давление снизилось на 12,9 мм рт. ст., а диастолическое – на 7,6 мм рт. ст. Похудение сопровождалось улучшением и метаболических показателей, включая показатели углеводного обмена, в т. ч. и при наличии СД2. В целом к концу наблюдения снижение гликемии натощак составило 7,5% у всех пациентов, принимавших участие в исследовании, а у больных с СД2 – 15,0%.

Терапия Ксеникалом уменьшает сердечно-сосудистые риски. Со стороны показателей липидного профиля наблюдалось снижение соотношения ЛННП/ЛПВП (-15,4%). Среди пациентов с дислипидемией отмечалось достоверное уменьшение концентрации общего холестерина, ЛПНП (14%) и триглицеридов (18%), в то время как уровень ЛПВП возрос на 13%.

Важно заметить, что снижение массы тела всегда более эффективно на фоне диетотерапии и повышения физической активности, которая снижает пристрастие к потреблению пищи, особенно богатой жирами

Важным практическим результатом исследования XXL явилось и изменение терапии ассоциированных с ожирением состояний, включая прекращение или сокращение приема некоторых препаратов у больных с ожирением, получавших Ксеникал. Так, 18% пациентов с артериальной гипертензией и 31% пациентов с дислипидемией прекратили прием соответственно антигипертензивных и гиполипидемических препаратов. Кроме того, у 8% пациентов с артериальной гипертензией и

15% с дислипидемией была снижена суточная доза препаратов. Среди больных с СД2 у 16% была отменена сахароснижающая терапия, а у 18% уменьшена суточная доза препаратов. Среди пациентов с ожирением и дислипидемией у одного из трех была прекращена гиполипидемическая терапия.

Ксеникал – это наиболее изученный фармакологический препарат для снижения веса, более чем 30 000 пациентов с избыточным весом были вовлечены в КИ, а также более 2 500 пациентов с СД2. Препарат и на сегодняшний день остается прорывом в лечении избыточного веса/ожирения

В ряде работ оценивалась клиническая эффективность и переносимость Ксеникала у больных с МС. В КИ Pinkston M. и соавт. оценивали эффекты Ксеникала и модификации образа жизни (в сравнении только с модификацией образа жизни) у 107 женщин с МС (возраст 21–65 лет) [13]. Через год наблюдения в группе больных МС, получавших Ксеникал, наблюдалось существенное улучшение антропометрических показателей: снижение массы тела и ИМТ составило соответственно $9,3 \pm 7,5$ кг и $3,1 \pm 3,9$ кг/м², в то время как в другой группе – лишь $0,2 \pm 3,1$ кг и $0,1 \pm 1,2$ кг/м².

В другом исследовании изучали эффекты терапии Ксеникалом, оценивая 10-летний риск ССЗ по Фрамингемской шкале у 181 пациента с МС [26]. К концу 36-й недели терапии Ксеникалом ИМТ снизился с $35,0 \pm 4,2$ до $32,6 \pm 4,5$ кг/м², окружность талии – с $108,1 \pm 10,1$ до $100,5 \pm 11,1$ см. Важно отметить, что снижение массы тела более > 5% было достигнуто у 64,6% больных. Среди пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) у 38 из 53 (71,7%) наблюдалось улучшение толерантности к глюкозе. К концу исследования половина пациентов переместилась в более низкую категорию риска ССЗ Фрамингемской шкалы. Это и ряд других исследований показали возможность применения Ксеникала у больных с ожирением, в том числе с НТГ и СД2, с целью профилактики сосудистых осложнений.

Еще одним принципиальным моментом является позитивное влияние Ксеникала на метаболические показатели компенсации СД2. Не секрет, что препятствием к эффективному лечению гипергликемии является и то обстоятельство, что большинство пациентов с СД2 имеют избыточную массу; с годами она чаще увеличивается, особенно при применении препаратов сульфонилмочевины и инсулина. Стоит остановиться на результатах рандомизированного двойного слепого КИ, в котором участвовало 368 пациентов с СД2 (ИМТ более 28 кг/м², HbA1c 6,5–11,0%) [10]. Через 1 год наблюдения снижение массы тела более 5% было достигнуто у 51,5% пациентов, получавших Ксеникал дополнительно к сахароснижающим препаратам, и у 31,6% пациентов, получавших их и плацебо. У пациентов, получавших Ксеникал, наблюдалось достоверное лучшее изменение целевых показа-

телей компенсации СД2 по сравнению с пациентами, находящимися только на терапии сахароснижающими препаратами: HbA1c (-0,9%/-0,4%; $p < 0,001$), гликемии натощак (-1,6/-0,7 ммоль/л; $p = 0,004$), постприандиальной гликемии (-1,8/-0,5 ммоль/л; $p = 0,003$). В прогностическом плане крайне важно подчеркнуть воздействие терапии Ксеникала на постприандиальную гликемию – доказанного фактора риска ССЗ и их осложнений.


В другом КИ через 6 месяцев применения Ксеникала у больных с СД2 масса тела снизилась на 7,1 кг, уровень HbA1c – на 0,62% [16]. Лечение Ксеникалом позволило снизить суточную дозу инсулина с 130 до 90 ед. Среди 44,4% лиц, получавших сахароснижающие препараты, была также уменьшена их суточная доза. Важно, что концу исследования улучшилась чувствительность к инсулину (исходно 1,24 ед/кг; через 6 мес. – 0,90 ед/кг, $p < 0,001$).


Итак, снижение массы тела на фоне терапии Ксеникалом у больных с ожирением, в т. ч. с НТГ и СД2, сопровождается существенным улучшением метаболического профиля, гемодинамических показателей, снижает кардиоваскулярные риски и улучшает течение коморбидных заболеваний и сопровождается изменением их терапии (уменьшением числа препаратов, а в ряде случаев их полной отменой).


Наиболее значимым последствием ожирения является СД2, а поддержание нормальной массы тела является наилучшей стратегией профилактики СД2. Интерес к Ксеникалу еще более возрос после появления результатов исследований, в которых продемонстрировано, что применение препарата может снизить риск развития СД2 у лиц с высоким уровнем риска. В рамках исследования XENDOS было обследовано 3 304 пациента с ожирением (с нормальной толерантностью к глюкозе – 79% и с НТГ – 21%; 40% из них имели МС). После рандомизации пациенты получали Ксеникал по 120 мг или плацебо 3 раза в сутки в сочетании с гипокалорийным питанием и повышением физической активности [19]. Как и во всех исследованиях по снижению массы тела, с третьего месяца терапии происходило лучшее снижение массы тела в группе Ксеникала, которое достигало своего максимума к первому году терапии. В первый год на фоне терапии Ксеникалом отмечено снижение массы тела на 11,4 кг по сравнению с плацебо – 7,5 кг ($p < 0,001$), эта тенденция сохранялась в течение 4 лет исследования (рис. 4).

Важным практическим результатом исследования XXL явилось и изменение терапии ассоциированных с ожирением состояний, включая прекращение или сокращение приема некоторых препаратов у больных с ожирением, получавших Ксеникал

В исследовании XENDOS было показано, что терапия Ксеникалом в сочетании с диетотерапией и изменением образа жизни достоверно замедляла прогрессирование СД2 на протяжении 4 лет исследования (рис. 5). Частота случаев СД2 составила 9,0% в группе плацебо по сравне-







КСЕНИКАЛ –
единственный оригинальный швейцарский препарат, который:

- ✓ Снижает до 16% от исходного веса за первый год терапии с максимальным эффектом в первые 3 месяца терапии¹
- ✓ Поддерживает достигнутый результат и препятствует повторной прибавке веса^{2,3}
- ✓ Помогает Вашим пациентам контролировать количество жиров в рационе⁴


Ксеникал (Орлистат). Регистрационный номер: П N014903/01. Фармакотерапевтическая группа: ингибитор липаз ЖКТ. Код АТХ: [A08AB01]. Показания: длительная терапия у больных с ожирением или пациентов с избыточной массой тела (ИМТ), в том числе имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой (УГД). В комбинации с гипогликемическими препаратами или УГД у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с избыточной ИМТ или ожирением. Противопоказания: синдром хронической мальабсорбции, холестаза, повышенная чувствительность к препарату. Беременность и период кормления грудью: из-за отсутствия клинических данных Ксеникал не следует назначать беременным и/или принимать во время кормления грудью. Способ применения и дозы: у взрослых и детей старше 12 лет с ожирением или избыточной ИМТ в сочетании с УГД, а также в комбинации с гипогликемическими препаратами или УГД у взрослых с СД 2-го типа с избыточной ИМТ или ожирением рекомендуемая доза орлистата составляет 1 капсулу 120 мг с каждым основным приемом пищи 3 раза в сутки. Условия хранения: список Б. Хранить при температуре не выше +25 °С в защищенном от влаги и недоступном для детей месте. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата КСЕНИКАЛ.

1. Rissanen A et al. INT J Obes. 2003; 27: 103-109; 2. Sjostrom L et al. Lancet. 1998 Jul 18; 3. Torgerson JS et al. Diabetes Care 2004, Jan; 4. Zhi J et al. Clin Pharmacol Ther. 1994, Jul; 56 (1):82-5

Регистрация 2013.05/4.03.2013

ООО «РОСТА Маркетинг»: Россия, 121609, Москва, Осенний бульвар, дом 23, Тел. +7 495 781-11-00, www.rostagroup.ru

ЗАО «Раш-Москва» Официальный дистрибьютор «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария): Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2, Бизнес-Центр «Неглинная Плато» Тел.: +7 (495) 229-29-99, Факс: +7 (495) 229-79-99, www.roche.ru



Предназначено для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

нию с 6,2% в группе Ксеникала. Это означает, что риск возникновения СД2 при применении Ксеникала уменьшается на 37% по сравнению с плацебо. Полученные данные демонстрируют долгосрочные эффекты препарата, связанные со снижением потенциально высокого риска развития СД2 у больных с ожирением и НТГ.

Подводя итоги, следует отметить, что ожирение является широко распространенным заболеванием, имею-

Рисунок 4. Исследование XENDOS: влияние терапии Ксеникала на массу тела

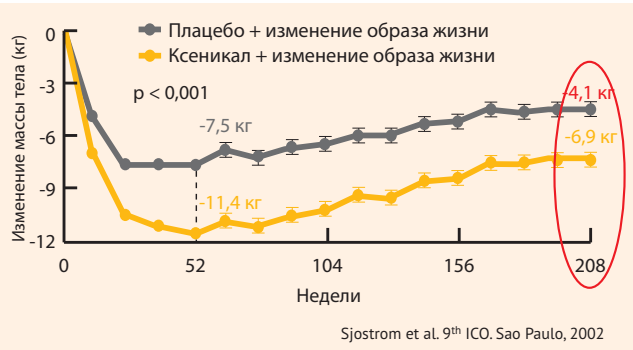
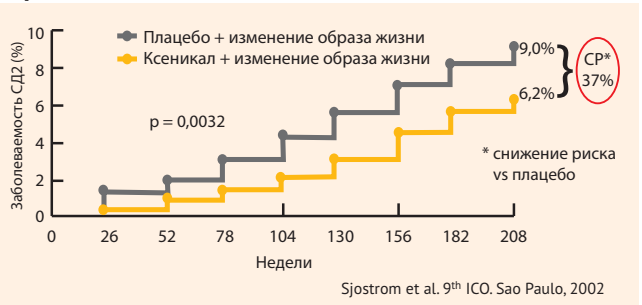


Рисунок 5. Снижение риска развития СД2 на фоне применения Ксеникала в исследовании XENDOS



щим серьезные медицинские последствия. Фармакотерапия ожирения должна рассматриваться в качестве дополнения к немедикаментозным методам лечения этого заболевания, базирующимся на изменении образа жизни. Лечение Ксеникалом позволит не только улучшить качество и продолжительность жизни пациентов, но и существенно снизить заболеваемость и смертность от осложнений ожирения, а в ряде случаев устранить полипрагмазию, нередко имеющую место у больных с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морбидное ожирение. Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014.
2. Aronne LJ. Therapeutic options for modifying cardiometabolic risk factors. *Am J Med*, 2007, 120(3 Suppl 1): S26-34.
3. Aronne LJ, Segal RK. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res*, 2002, 10(1): 14S-21S.
4. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*, 1991, 14: 1132-1143.
5. Btay GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999, 20: 805-75.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 2003, 348(17): 1625-1638.
7. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1212: E1-E19.
8. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998, 22: 39-47.
9. Galanis DJ, Harris T, Sharp D, Petrovich H. Relative weight, weight change, and risk of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*, 1998, 147: 379-86.
10. Hanefeld M, Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2002, 4: 415-23.
11. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy*, 2000, 20: 270-9.
12. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 2006, 444: 840-846.
13. Pinkston MM, Poston WS, Reeves RS et al. Does metabolic syndrome mitigate weight loss in overweight Mexican American women treated for 1-year with orlistat and lifestyle modification? *Eat Weight Disord*, 2006, 11(1): 35-41.
14. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG et al. Obesity-associated hypertension. *Hypertension*, 2005, 45: 9-14.
15. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S et al. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2007, 30(1): 27-32.
16. Rowe R, Cowx M, Poole C et al. The effects of orlistat in patients with diabetes: improvement in glycaemic control and weight loss. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(11): 1885-90.
17. Sharma AM, Golay A. Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patient with. *J Hypertens*, 2002, 29: 1873-8.
18. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet*, 1998, 352: 167-72.
19. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOC) study, a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patient. *Diabetes Care*, 2004, 27: 155-161.
20. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B et al: Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*, 2001, 385: 1400-04.
21. Tremblay A, Buemann B. Exercise-training, macronutrient balance and body weight control. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995, 19: 79-86.
22. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med*, 2002, 346: 591-602.
23. Wadden TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am*, 2000, 85: 441-61.
24. Wirth A. reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL- primary Health Care Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2005, 7: 21-7.
25. Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res*, 1998, 6: 97-106.
26. Zanella MT, Uehara MH, Ribeiro AB. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: the ARCOS study. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006, 50(2): 368-76.
27. Zhou Y-H, Ma X-Q, Wu C et al. Effect of Anti-Obesity Drug on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, 2012, 7(6): e39062. doi:10.1371/journal.pone.0039062.