

# Комбинация Ксеникала с сахароснижающими препаратами в терапии сахарного диабета 2 типа

А.М. МКРТУМЯН,  
д.м.н., профессор  
МГМСУ

*По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире насчитывается более полутора миллиардов больных ожирением, и эта цифра неуклонно возрастает. Высокая распространенность избыточного веса предопределена самой эволюцией. В ходе эволюции сложился экономный обмен веществ, при котором организм накапливает жиры как концентрированный запас энергии на длительное время. В США ожирение выделяют как ведущую, потенциально устранимую причину смерти после курения.*

**О**жирение, как хроническое заболевание, представляет серьезную угрозу для здоровья и сопровождается развитием таких тяжелых заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертония, ИБС, инфаркт миокарда, рак толстой и прямой кишки, а у женщин – рак шейки матки, яичников, молочных желез. Ожирение – основная причина ограниченной подвижности и трудоспособности людей. Это обусловлено увеличением нагрузки на опорные суставы, поражением

суставов позвоночника и нижних конечностей, варикозным расширением вен. Ожирение приводит к нарушению и функции дыхания, потому что тяжелая грудная стенка ограничивает амплитуду дыхательных движений, а накопившийся жир в брюшной полости ограничивает подвижность диафрагмы, что вызывает самую частую жалобу у тучных людей – одышку при умеренной физической нагрузке.

Кроме перечисленных медицинских аспектов, следует упомянуть и об индивидуальных аспектах, которые резко снижают качество жизни людей. Это потливость, одышка, храп, запоры, неприятный внешний вид, предубеждение об изоляции в обществе, снижение доходов из-за раннего выхода на пенсию, ограничения продвижения по службе.

Кроме всего, ожирение является тяжелым экономическим бременем для государства, ибо, с одной стороны, в развитых странах на ожирение приходится 8-10% от годовых затрат на здравоохранение в целом, а с другой стороны, ожирение приводит к удорожанию лечения практически всех заболе-

ваний. Роль ожирения как фактора риска в развитии синдрома склерокистозных яичников (СКЯ) уже не вызывает сомнений. Особенно это проявляется при избыточном накоплении жира в области передней брюшной стенки и брюшной полости (висцеральный жир), т.к. при таком распределении жировой ткани наблюдается выраженное снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность).

Особенность висцерального жира заключается в том, что в нем очень активно протекают метаболические процессы. Это обусловлено высокой плотностью рецепторов к катехоламинам, СТГ, половым стероидам, тиреоидным гормонам и низкому содержанию рецепторов к инсулину. Незначительное влияние инсулина в абдоминальной жировой ткани способствует повышенной продукции свободных жирных кислот. В связи с этим повышенное накопление именно абдоминального жира является большим фактором риска для развития сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, артериальной гипертонии, онкологических заболеваний, артритов, синдрома СКЯ и многих других патологических состояний. Кроме того, при ожирении у женщин повышается продукция мужских половых гормонов яичниками и корой надпочечников. Следствием этих эндокринно-гормональных нарушений является развитие гирсутизма и нарушение менструальной функции у женщин.

**Ксеникал в силу своего специфического механизма действия у тучных больных сахарным диабетом 2 типа независимо от характера антидиабетической терапии способствует снижению веса, улучшению углеводного и липидного обменов, показателей артериального давления. Назначение Ксеникала в составе противодиабетической терапии (метформин, сульфонилмочевина, инсулин) является новой эффективной стратегией терапии сахарного диабета 2 типа у тучных лиц.**

Внимание эндокринологов, гинекологов, кардиологов и других специалистов привлекает метаболический синдром, что обусловлено открытиями тонких молекулярных механизмов взаимодействия инсулина и других факторов в различных тканях-мишенях. Reaven развитие клинических признаков этого синдрома связывает с инсулинорезистентностью, поэтому многими предлагается это состояние называть синдромом инсулинорезистентности. Клиническим признаком инсулинорезистентности принято считать абдоминальный тип ожирения, при котором отношение объема талии к объему бедер у мужчин превышает 0,95, а у женщин – 0,85.

Ожирение является результатом нарушения энергетического баланса. Уравнение энергетического баланса возможно в том случае, если количество потребляемой пищи полностью покрывает потребность организма в расходе энергии. Ожирение развивается при увеличении потребления пищи и снижении расхода энергии. Жирная пища является высококалорийной. Растительный жир имеет такую же калорийность, что и животный. Алкоголь – высококалорийный продукт и в этом плане уступает лишь жирам. К высококалорийным продуктам относятся и углеводы, особенно легкоусвояемые (сахар, сладости, кондитерские изделия).

При сбалансированном питании доля белков в суточном рационе человека должна составлять 15%, жиров – 30%, углеводов – 55%. Высокое содержание жиров в пище способствует прибавке массы тела, ибо энергетическая ценность жира в 2 раза превосходит таковую белков и углеводов. Люди склонны к переяданию жирной пищи. Следует учитывать, что жиры обладают низкой способностью подавлять аппетит в отличие от углеводов и белков.

Даже незначительное снижение веса имеет благоприятные последствия для тучных людей. Достаточно снизить массу тела всего лишь на 5-10% от исходной величины,

чтобы снизить риск сердечно-сосудистой патологии, снизить или нормализовать артериальное давление при гипертонии, снизить уровень глюкозы крови при наличии сахарного диабета, уменьшить опасность остановки дыхания во сне, нормализовать показатели жиров крови, уменьшить симптомы поражений суставов, снизить смертность на 20%, нормализовать функциональное состояние женских половых органов, повысить половую потенцию мужчин.

Основные подходы в лечении избыточной массы тела и ожирения следующие:

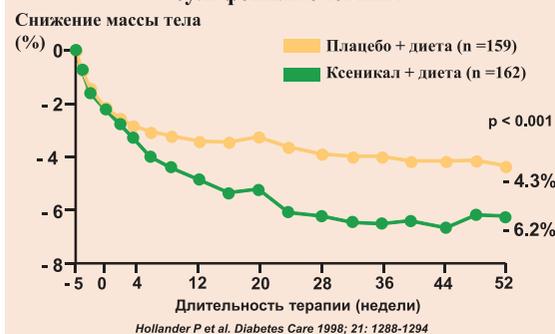
- подбор адекватной диеты;
- поощрение физических нагрузок;
- модификация поведения;
- психологическая и социальная поддержка;
- фармакотерапия;
- хирургическое лечение.

Рекомендации по изменению образа жизни должны учитывать индивидуальный расчет диеты, исключение курения, ограниченное потребление алкоголя, расширение физических нагрузок, культурные и национальные устои. В любом случае диета должна быть физиологической, но низкокалорийной. Питание должно быть с дефицитом калорийности рациона на 500-1000 ккал (в среднем 600 ккал) в сутки от исходного для достижения снижения веса на 0,5-1 кг в неделю. Это позволяет уменьшить общую массу тела за 3-12 месяцев в среднем на 8%.

Лекарственный арсенал для лечения ожирения весьма скуден. Многие препараты были запрещены или отозваны с рынка в связи с выраженными нежелательными явлениями.

В течение ряда лет не угасает интерес к препарату Ксеникал (орлистат, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария), который является ингибитором желудочно-кишечной и панкреатической липазы и, тем самым, ограничивает всасывание жиров, съеденных с пищей. Это обусловлено высокой эффективностью препарата, доказанной не

### Ксеникал способствует снижению массы тела у больных СД 2 типа, получающих препараты сульфонилмочевины



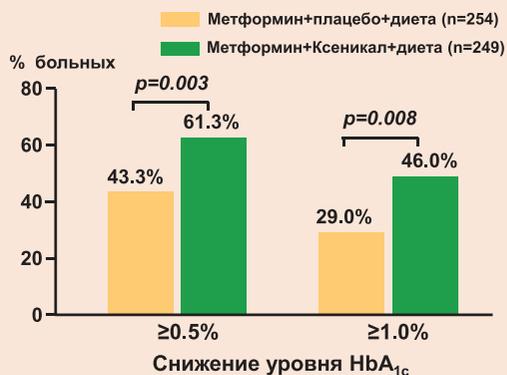
**Рисунок 1. Влияние Ксеникала на вес у больных СД 2 типа, получающих препараты сульфонилмочевины**

только многочисленными клиническими исследованиями, но и опытом миллионов пациентов во всем мире. Место Ксеникала в лечении ожирения неоспоримо и хорошо известно. Даже больные сахарным диабетом 2 типа, которые в силу выраженной инсулинорезистентности худеют с трудом, а зачастую, наоборот, прибавляют в весе, при применении Ксеникала успешно худеют (рисунок 1).

Ожирение, как хроническое заболевание, представляет серьезную угрозу для здоровья и сопровождается развитием таких тяжелых заболеваний, как СД 2 типа, артериальная гипертония, ИБС, инфаркт миокарда, рак толстой и прямой кишки, а у женщин – рак шейки матки, яичников, молочных желез. Ожирение – основная причина ограниченной подвижности и трудоспособности людей.

Мысль о возможном положительном эффекте Ксеникала на снижение массы тела у больных СД 2 типа была реализована еще во время клинического испытания препарата III фазы в США. В ходе годичного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования (рисунок 1) было выявлено, что

## Ксеникал улучшает показатели HbA<sub>1c</sub> у больных СД 2 типа, получающих метформин



**Рисунок 2. Влияние Ксеникала на углеводный обмен у больных СД 2 типа, получающих метформин**

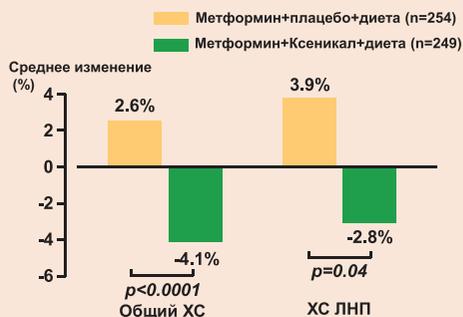
пациенты, получавшие Ксеникал, за 1 год снизили массу тела на 6,2% от исходной, что сопровождалось улучшением таких метаболических параметров, как общий холестерин сыворотки, холестерин ЛНП, гликемия натощак и HbA<sub>1c</sub>. Для сравнения, среднее снижение веса у больных СД 2 типа в группе плацебо на 4,3% практически не влияло на указанные параметры (1). Кроме того, по сравнению с группой плацебо, вдвое больше больных, получавших Ксеникал, снизили вес на > 5% от исходной (23% и 49% соответственно). Основной целью лечения сахарного диабета является достижение стойкой компенсации углеводного обмена, в то же время не менее важно улучшение других метаболических факторов риска, дислипидемии и артериальной гипертензии.

Хорошо известно, что подавляющее большинство больных сахарным диабетом 2 типа для компенсации углеводного обмена нуждаются в сахароснижающих препаратах. Как правило, они получают пероральные препараты, преимущественно производные сульфонилмочевины или бигуанид, а также инсулин как в виде монотерапии, так и в комбинации. Лечение инсулином и производными сульфонилмочевины у большинства пациентов приводит к прибавке веса, что усугубляет инсулинорезистентность. Более привлекательным для

больных СД 2 типа и ожирением является метформин, который снижает эндогенную продукцию глюкозы и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, способствует поддержанию массы тела и даже вызывает ее незначительное снижение за счет анорексигенного эффекта (2). В связи с этим, большой интерес представляют результаты применения Ксеникала у больных ожирением и СД 2 типа, получавших метформин. Исследование было одногодичным, многоцентровым, рандомизированным и плацебо-контролируемым. Критериями включения в исследование были: возраст 40-65 лет, ИМТ 28-43 кг/м<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> 7,5-12,0%, лечение метформином в дозе 1000-2550 мг в сутки в несколько приемов в течение как минимум 6 недель до включения в исследование. Основными критериями исключения являлись: изменение характера противодиабетической терапии в течение 12 недель до начала исследования, лечение инсулином или сенситайзерами инсулина (тиазолидиндион). В течение всего года пациенты придерживались умеренной гипокалорийной диеты (суточный дефицит 600 ккал, 30% калоража в виде жиров). Всего в исследование было включено 503 пациента (249 получали Ксеникал + метформин + диета, 254 составили контрольную группу, которая получала плацебо + метформин + диета). Изучая динамику веса, можно отметить, что через год в группе Ксеникал + метформин + диета наступило достоверно большее снижение массы тела, по сравнению с контрольной группой. На более чем 5% худели вдвое больше пациентов из группы Ксеникала, чем из группы плацебо (39% и 16% соответственно), а на > 10% – втрое больше (14% и 4% соответственно).

Результаты исследования однозначно доказали, что лечение больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением Ксеникалом в сочетании с диетой и метформином приводит к более выраженному улучшению углеводного обмена, чем применение только диеты и

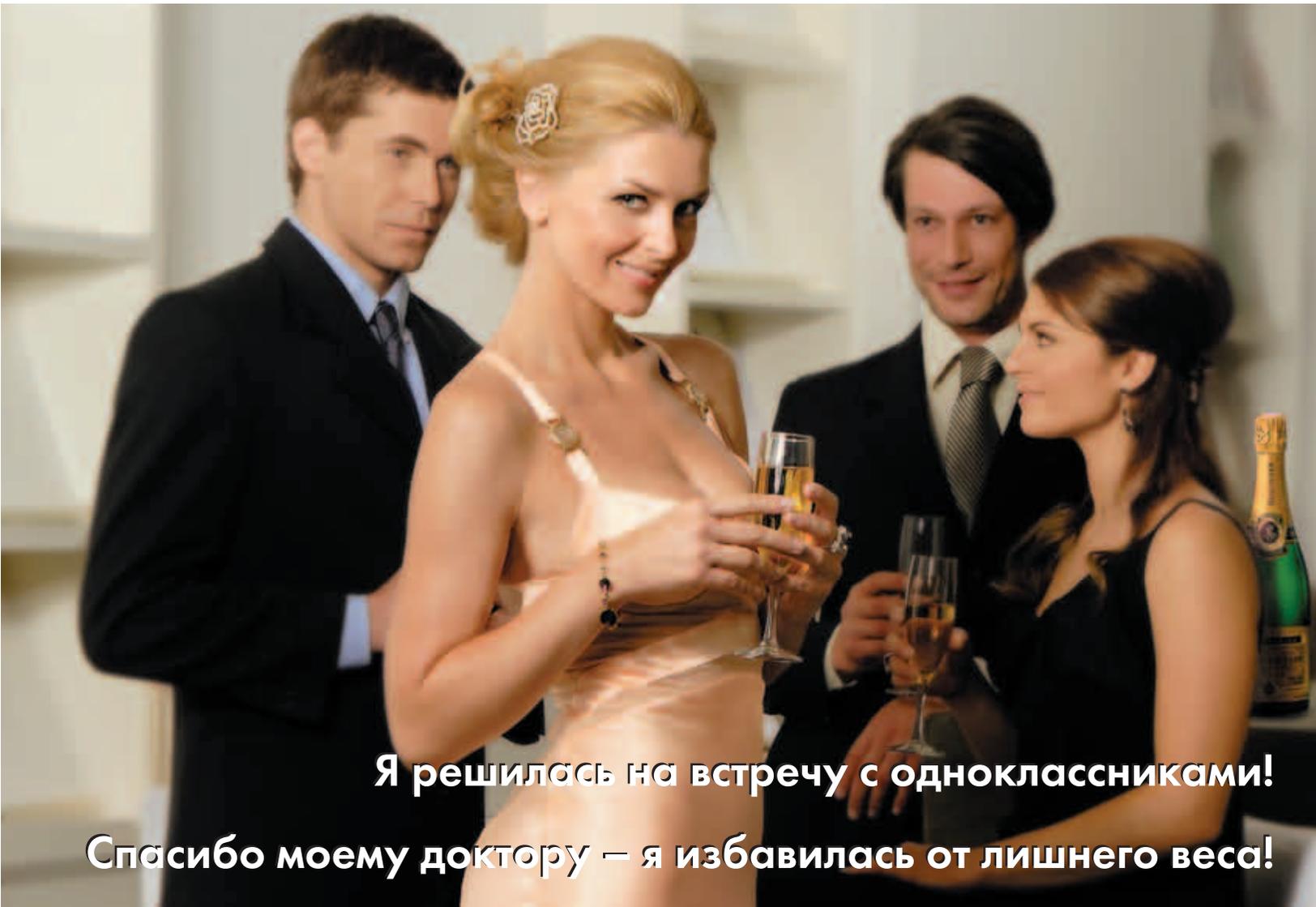
## Ксеникал снижает уровень общего холестерина (ХС) и ХС ЛНП у больных СД 2 типа, получающих метформин



**Рисунок 3. Влияние Ксеникала на уровень общего холестерина и ХС ЛНП**

**Особенность висцерального жира заключается в том, что в нем очень активно протекают метаболические процессы. Это обусловлено высокой плотностью рецепторов к катехоламинам, СТГ, половым стероидам, тиреоидным гормонам и низкому содержанию рецепторов к инсулину. Незначительное влияние инсулина в абдоминальной жировой ткани способствует повышенной продукции свободных жирных кислот. В связи с этим повышенное накопление именно абдоминального жира является большим фактором риска для развития сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, онкологических заболеваний, артритов, синдрома СКЯ и многих других патологических состояний.**





**Я решилась на встречу с одноклассниками!  
Спасибо моему доктору – я избавилась от лишнего веса!**



## Ксеникал

Специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз

- Эффективно уменьшает массу тела и препятствует ее повторной прибавке<sup>1,2</sup>
- Улучшает контроль АД, показатели липидного и углеводного обмена, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений вдвое<sup>4,5</sup>
- Замедляет развитие и прогрессирование СД 2 типа у лиц с ожирением<sup>3</sup>, уменьшает потребность в пероральных сахароснижающих препаратах<sup>4,5</sup>
- Безопасность подтверждена более чем в 100 клинических исследованиях с участием более 30000 пациентов<sup>6</sup>
- Зарегистрирован и используется более чем в 149 странах мира<sup>7</sup>
- Опыт применения более чем у 29 млн пациентов во всем мире<sup>7</sup>



**ВРЕМЯ ХУДЕТЬ!**

**Горячая линия**

**8 495 788 55 66**

(Москва, звонок бесплатный)

**8 800 200 55 66**

(Россия, звонок бесплатный)

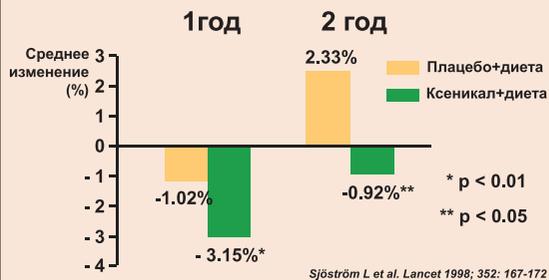
**www.slim.ru**

Рег.уд. П №014903/01 - 2003 от 30.06.2003

1. Obesity Reviews 2004; 5:51-68  
 2. Drugs 2004; 64(24):2845-2864  
 3. Diabetes Care 2004; 27(1):155-161  
 4. Obesity and Metabolism, 2005; 7:21-27  
 5. Curr Med Res Opin 2004; 20(9):1393-1401  
 6. Obesity Reviews 2005; 6(s1):46-196  
 7. Press-release F. Hoffmann - La Roche Ltd., ECO 2007

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

## Ксеникал значительно улучшает показатели гликемии натощак



**Рисунок 4. Влияние Ксеникала на показатели гликемии натощак**

метформина. Так, среднее снижение гликемии натощак в группе Ксеникала составило 2,02 ммоль/л при 0,69 ммоль/л в группе плацебо. На этом фоне отмечено снижение HbA<sub>1c</sub>, причем более чем на 0,5% – у 61,3% из группы Ксеникала и 43,3% – из группы плацебо, а на 1,0% и более – у 46% и 29% соответственно (рисунок 2). При лечении Ксеникалом снижение потребности в метформине наблюдалось в 2 раза чаще, чем в контрольной группе.

Исследование показало, что лечение Ксеникалом больных СД 2 типа сопровождалось достоверно большим снижением уровней общего холестерина (p < 0,001), холестерина ЛНП (p < 0,04) (рисунок 3), триглицеридов (p < 0,05), аполипопротеина В (p < 0,001) и соотношения ЛНП/ЛВП (p < 0,001).

В двухгодичном исследовании в группе Ксеникала наблюдалось достоверно большее снижение гипергликемии натощак (рисунок 4). Особое значение имело улучшение компенсации углеводного обмена, сопровождавшееся уменьшением потребности в сульфонилмочевинных препаратах в обеих терапевтических группах. Однако в группе Ксеникала это уменьшение было гораздо более выраженным (p = 0,002), чем в группе плацебо. В дополнение к вышесказанному: данные трех 6-месячных и четырех годовых двойных слепых исследований показали, что терапия Ксеникалом приводила к достоверному снижению уровня гликированного гемоглобина (рисунок 5) (3).

Современная стратегия по лечению сахарного диабета 2 типа предполагает раннее назначение инсулина, побочным эффектом которого является прибавка веса, отрицательным образом сказывающаяся на чувствительности периферических тканей к инсулину, эндотелиальную функцию и гемодинамические показатели. Поддержание массы тела представляет ре-

альную проблему у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточным весом или ожирением, получающих инсулин.

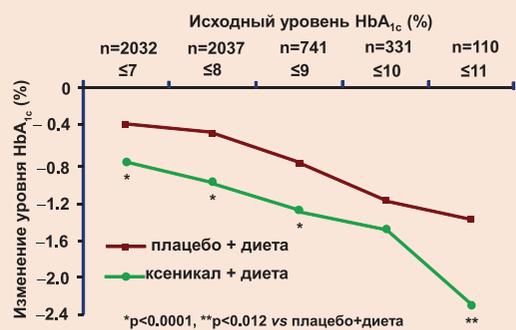
Влияние Ксеникала в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой на динамику веса, углеводный обмен и другие параметры было изучено у тучных больных СД 2 типа, получающих инсулин в ходе годичного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Критерии включения и исключения были те же, что и в исследованиях с метформинном и сульфопрепаратами. Пациенты получали сбалансированную гипокалорийную диету с энергетическим дефицитом 600 ккал в сутки, доля жиров в суточном рационе не превышала 30%.

В исследование было включено 535 пациентов, из которых после рандомизации 266 вошли в группу «Ксеникал + диета + инсулин», а 269 составили контрольную группу – «плацебо + диета + инсулин». Среднее снижение массы тела через 1 год лечения в группе Ксеникала было достоверно больше (p < 0,0001), чем в контрольной группе (рисунок 6).

Кроме того, терапия Ксеникалом снижала массу тела на 5% и более, а также на 10% и более у большего числа больных СД 2 типа на инсулинотерапии, по сравнению с группой плацебо.

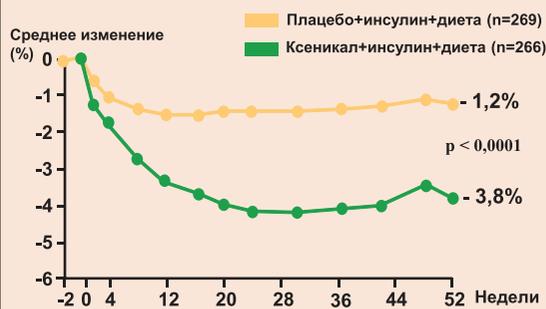
Таким образом, Ксеникал в силу своего специфического механизма действия у тучных больных сахарным диабетом 2 типа независимо от характера антидиабетической терапии способствует снижению веса, улучшению углеводного и липидного обменов, показателей артериального давления. Назначение Ксеникала в составе противодиабетической терапии (метформин, сульфонилмочевина, инсулин) является новой эффективной стратегией терапии сахарного диабета 2 типа у тучных лиц.

## Терапия Ксеникалом 120 мг 3 раза в день достоверно снижала уровень HbA<sub>1c</sub>, вне зависимости от исходного уровня HbA<sub>1c</sub>



**Рисунок 5. Влияние Ксеникала на уровень гликированного гемоглобина**

## Применение Ксеникала снижает массу тела у больных СД 2 типа на инсулинотерапии



**Рисунок 6. Снижение веса у больных СД 2 типа на инсулинотерапии под влиянием Ксеникала**

## Литература

- Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double blind study // Diabetes Care. 1998. 21, 1288-1294.
- Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: metaanalysis // Diabetes Care. 1999. 22, 33-37.
- DeFronzo R., Pi-Sunyer F.X. Effect of orlistat on HbA<sub>1c</sub> levels in overweight or obese patients with type 2 diabetes at differing baseline HbA<sub>1c</sub> levels // Diabetes. 2002. 51 (suppl. 2): A 412.