



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Новая возможность безопасной фармакотерапии ожирения

А.М. Мкртумян, Л.А. Жукова, М.Е. Яновская

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Уменьшение массы тела всего на 5–10% от исходных значений позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний суставов, апноэ, уменьшить уровень гликемии (при наличии сахарного диабета), нормализовать артериальное давление, показатели липидов крови, функциональное состояние репродуктивной системы, снизить смертность на 20%.

Медикаментозная терапия ожирения назначается в дополнение к немедикаментозным методам, таким как низкокалорийная диета и умеренные физические нагрузки, и только пациентам с индексом массы тела ≥ 30 кг/м², а при наличии связанных с ожирением патологических состояний и факторов риска и пациентам с индексом массы тела ≥ 27 кг/м². В статье приведены результаты исследования профиля безопасности и эффективности препаратов, ограничивающих всасывание пищевого жира. Показано, что фармакотерапия ожирения препаратом Листата позволяет достичь более эффективного снижения массы тела и сохранить результат в течение длительного периода, а также снизить риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: ожирение, низкокалорийная диета, физические нагрузки, орлистат

Численность больных ожирением во всех возрастных группах неуклонно растет. Как показывает статистика, избыточная масса тела отмечается у 61% жителей США, 54% жителей России, 51% – Великобритании и 50% – Германии. И все чаще избыточная масса тела переходит в ожирение.

Согласно отчету Организации Объединенных Наций (ООН) первое место по количеству больных ожирением занимает Мексика (32,8% взрослого населения), второе – США (31,8%), на третьем месте находится Сирия (31,6%). Россия в списке самых «толстых» стран мира занимает 19-е место [1]. По данным Российской академии медицинских наук (РАМН), на се-

годняшний день около 60% женщин и 50% мужчин старше 30 лет имеют избыточную массу тела, а у 30% россиян диагностировано ожирение. И ситуация продолжает усугубляться, поскольку большая часть населения не признает у себя наличие излишней массы тела. Так, опрос исследовательского холдинга «Ромир» показал, что только 51% женщин и 38% мужчин подтверждают у себя избыточную массу тела [2]. По статистике каждый третий россиянин имеет излишнюю массу тела [3].

Консалтинговая компания Марлестрофт (Великобритания) провела исследование влияния ожирения на производительность труда. Было охвачено 188 стран мира. Учитывались количество

работников в стране с избыточной массой тела, их процент в общей численности населения и динамика массы тела, а также показатели урбанизации и размер доходов. Был сделан вывод, что излишняя масса тела влияет на производительность труда во всем мире. Например, только в США из-за недостаточной продуктивности работников с избыточной массой тела компании ежегодно теряют около 153 млрд долларов [4]. Согласно полученным данным, в группу чрезвычайного риска вошли Россия (третье место), Мексика, США, Египет и Южная Африка. Таким образом, ожирение стало экономической проблемой для многих стран: сотрудники с избыточной массой тела часто



болеют, и государство вынуждено увеличивать расходы на здравоохранение.

Однако ожирение и избыточная масса тела в последние годы приобрели медико-социальную значимость. Эти два фактора существенно сокращают продолжительность жизни пациентов. Например, ежегодно в США от ожирения умирает 300 000 человек [1]. При ожирении также повышается риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД), острого нарушения мозгового кровообращения, онкологических заболеваний [5]. Так, один лишний килограмм обуславливает повышение артериального давления (АД) на 2 мм рт. ст.

Ген ожирения, условно названный Ob (obese gene), пока не обнаружен. В качестве генов – кандидатов ожирения называют те же гены, что и для развития СД 2 типа. За последние 10 лет предприняты колоссальные усилия для того, чтобы установить роль мутации генов, например рецептора лептина или альфа-меланоцитстимулирующего гормона, в этиологии ожирения и СД 2 типа. Хотя мутации и связаны с некоторыми фенотипами морбидного ожирения, в подавляющем большинстве случаев они не позволяют объяснить накопление избыточной массы тела, а также развитие ожирения и СД 2 типа у пациентов [6].

В этиологии ожирения рассматривается даже роль некоторых вирусов, но убедительных данных пока не получено [7]. Последние гипотезы связывают развитие заболевания со средовыми факторами, в частности с употреблением продуктов с большим содержанием жира. Тенденция к переяданию именно жирной пищи связана с тем, что жиры в отличие от углеводов и белков обладают низкой способностью подавлять аппетит [8].

Прямым следствием такой диеты является модификация кишечной микрофлоры, приводящая к дисбалансу между грамотрицательными и грамположительными

бактериями, в сторону увеличения количества первых [9]. Грамотрицательные бактерии вырабатывают липополисахариды – сильнейшие провоспалительные медиаторы.

При сбалансированном питании белки в суточном рационе должны составлять 15%, жиры – 30%, углеводы – 55%. Высокое содержание жиров в пище способствует увеличению массы тела, поскольку энергетическая ценность жира в 2 раза превосходит таковую белков и углеводов. Когда поступающая энергия превышает расходующую, нарушается энергетический баланс и развивается ожирение. У пациентов с избыточной массой тела расход энергии снижен из-за гиподинамии. Надо также учитывать влияние возрастного фактора: после 40 лет замедляется основной обмен [8].

Основой терапии ожирения является соблюдение диеты с ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов. Уменьшение массы тела и отрицательный энергетический баланс достигаются снижением физиологической калорийности рациона на 500–600 ккал. Заметим, что суточная норма у женщин должна составлять не менее 1200 ккал, у мужчин – не менее 1500 ккал.

При низкокалорийной диете ежедневный рацион должен включать не более 25–30% жира от суточной нормы, в том числе насыщенных жиров – менее 7–10%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, 300–200 мг холестерина и более 20–25 г клетчатки. Углеводы (медленноусвояемые) должны составлять 55–60%, а белки – 15% от общей калорийности рациона. Следует сократить употребление соли до 5 г в день.

Эффективность снижения массы тела контролируется с помощью ежедневного ведения дневника питания, в котором пациенты фиксируют все приемы пищи, перечень продуктов и их объем, количество потребленной жидкости. Пациентам с ожирением могут быть рекомендованы регулярные физические нагрузки (дозиро-

ванная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности – 4–5 занятий в неделю по 30–45 минут.

Несмотря на то что эффективность сочетания диеты с физической активностью доказана, только 20% пациентов, стремящихся снизить массу тела, используют эти методы терапии в комплексе.

К сожалению, среди пациентов, снизивших массу тела с помощью диеты и физических нагрузок, примерно у 2/3 масса тела увеличивается в течение года, а у остальных – в ближайшие 5 лет. В некоторых случаях масса тела становится даже больше исходной [10]. И только 4–5% больных могут достичь положительных результатов без дополнительной фармакотерапии. Фармакотерапия ожирения применяется в качестве дополнения к немедикаментозным методам и позволяет повысить приверженность пациента немедикаментозному лечению, достичь более эффективного снижения массы тела, а также поддерживать его в течение длительного периода. Она назначается пациентам при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², а при наличии связанных с ожирением патологических состояний и факторов риска при ИМТ ≥ 27 кг/м² [11].

Лекарственные препараты, используемые для лечения ожирения, должны не только снижать массу тела, но и препятствовать развитию и прогрессированию заболеваний, ассоциированных с ожирением. Высокой эффективностью в отношении снижения массы тела обладают препараты, ограничивающие всасывание пищевого жира, например орлистат. Фармакологическое действие орлистата обусловлено его способностью связываться ковалентно с активным центром липаз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит к его инактивации. Липазы ЖКТ – ферменты, осуществляющие гидролиз пищевых триглицеридов до моноглицеридов и жирных кислот. Ингибируя липазы ЖКТ, орлистат препят-

эндокринология



твует расщеплению и последующему всасыванию около 30% пищевых жиров. Таким образом создается хронический дефицит энергии, что при длительном приеме препарата приводит к снижению массы тела.

Орлистат принимается по 120 мг 3 раза в день во время еды или в течение часа после еды при наличии в рационе жиров. Показано, что прием орлистата на фоне умеренно низкокалорийной диеты значительно уменьшает массу тела и предупреждает ее повторное увеличение, оказывает положительное влияние на динамику сопутствующих ожирению заболеваний и, как следствие, повышает качество жизни.

Противопоказаниями к применению препаратов орлистата являются синдром мальабсорбции, холестаза, гиперчувствительность к препарату или его компонентам. В клинических исследованиях Ксеникала побочные реакции возникали в основном со стороны ЖКТ: маслянистые выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, стеаторея, учащение дефекации и недержание кала. Эти нежелательные явления стали причиной низкой приверженности пациентов с ожирением медикаментозному лечению.

Большое количество исследований, посвященных клинической эффективности орлистата, открыли новые возможности безопасного и эффективного лечения больных ожирением [12–14].

Так, в России было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения препарата Листата в комплексной терапии ожирения. В качестве препарата сравнения использовался Ксеникал.

В состав Листаты входит гуммиарабик, который способен нивелировать негативные явления, связанные с приемом орлистата. Гуммиарабик – смола акации, произрастающей в Восточной

и Западной Африке. Гуммиарабик позволяет получать устойчивые эмульсии с большинством масел в широком диапазоне pH в присутствии электролитов без необходимости вторичной стабилизации другими ингредиентами. Он абсорбируется на гидрофобных поверхностях и стабилизирует масляную эмульсию. По сути, гуммиарабик предотвращает слияние (коалесценцию) капелек жира и тем самым исключает возможность побочных эффектов, связанных с избытком жира в толстой кишке, в частности маслянистые выделения.

Цель исследования заключалась в демонстрации достаточного совпадения профилей эффективности, безопасности и переносимости исследуемого препарата и препарата сравнения у пациентов с ожирением.

Основным показателем эффективности было изменение массы тела (выраженное в килограммах) относительно исходного уровня.

Второстепенными показателями, подтверждающими клиническую равноценность препаратов, были:

- изменение массы тела (в процентном отношении);
- количество пациентов, у которых наблюдалось уменьшение массы тела на 5% и более (в процентах);
- количество пациентов, у которых отмечено снижение массы тела на 10% и более (в процентах);
- изменение окружности талии (ОТ) (в сантиметрах).

В исследовании участвовало 60 пациентов, у которых ожирение было диагностировано впервые или ранее (при этом была проведена немедикаментозная или медикаментозная терапия, препараты для снижения массы тела были отменены не менее чем за 30 дней до включения в настоящее исследование), диагностирован СД 2 типа с адекватным контролем заболевания и которые не принимают гипогликемических лекарственных средств.

Критерии включения пациентов в исследование:

- ожирение – ИМТ ≥ 30 кг/м²;
- возраст от 18 до 65 лет;
- письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- согласие придерживаться надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования – для женщин с сохраненным потенциалом деторождения.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- снижение массы тела более чем на 4 кг за последние 3 месяца;
- в анамнезе инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, острый коронарный синдром или cerebrovascularное событие менее чем за 3 месяца до скрининга;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (диастолическое АД выше 99 мм рт. ст., а систолическое выше 159 мм рт. ст.);
- декомпенсированная застойная сердечная недостаточность;
- синдром хронической мальабсорбции, холестаза;
- клинически значимые отклонения лабораторных показателей (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гаммаглутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, гематологических креатинина, билирубина);
- активные желудочно-кишечные заболевания или заболевания печени (например, пептическая язва, панкреатит, цирроз, гепатит, желчнокаменная болезнь, диарея или хронические запоры);
- послеоперационный спаечный процесс в брюшной полости;
- оперативные вмешательства на желудке с целью снижения массы тела;
- почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин;
- нарушение аппетита (например, булимия, анорексия);
- алкоголизм или наркотическая зависимость;
- эндокринные заболевания, кроме компенсированного СД 2 типа

эндокринология



(уровень глюкозы натощак менее 6,5 ммоль/л), не требующие назначения сахароснижающей терапии и заместительной терапии левотироксином;

- гиперчувствительность к исследуемым препаратам или их компонентам или другие аллергические заболевания, которые могут препятствовать проведению терапии во время исследования;
- клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на приверженность лечению или на выживаемость пациента (злокачественные новообразования, тяжелые хронические заболевания, психические заболевания);
- беременность и период лактации;
- прием препаратов, не допустимых исследованием;
- прием препаратов для коррекции ожирения или препаратов, исключаемых данным исследованием, менее чем за 30 дней до включения в исследование;
- отказ сотрудничать с конкретным исследователем;
- участие в другом исследовании за 30 дней до включения в настоящее исследование.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проводилась немедикаментозная терапия ожирения. Длительность – 2 недели. В этот период пациенты получали консультации по низкокалорийной диете, которую должны были соблюдать на протяжении всего исследования. Для каждого пациента были рассчитаны ежедневные энергетические потребности.

На втором этапе – продолжительность 12 недель – в дополнение к немедикаментозной терапии назначен орлистат.

В период исследования было запланировано 6 визитов. В рамках первого визита проведен скрининг для проверки соответствия пациентов критериям включения/невключения, а также проведено распределение больных на группы А и Б методом простой рандомизации. Рандомизационный номер (код) присваивался

пациентам методом генерации случайных чисел с использованием статистической программы SPSS Statistics 19.0. В оставшиеся 5 визитов оценивали параметры эффективности и безопасности, а также проверяли соблюдение пациентами рекомендаций по лечению (приверженность лечению). Пациенты группы А (n = 40) получали по 120 мг препарата Листата 3 раза в день, пациенты группы Б (n = 20) – по 120 мг препарата Ксеникал также 3 раза в день. Препараты принимались с основными приемами пищи во время или сразу после еды. Перевод пациентов из одной группы в другую или какое-либо изменение активной терапии были запрещены.

Скрининг показал, что исходная масса тела в группах А и Б достоверно не различалась – $96,19 \pm 15,07$ и $98,93 \pm 16,69$ кг соответственно ($p = 0,524$). Анализ динамики средней массы тела на первом этапе продемонстрировал, что данный показатель статистически значимо ($p < 0,005$) уменьшился в группе А до $95,80 \pm 15,15$ кг, а в группе Б – до $98,54 \pm 16,48$ кг. Таким образом, масса тела в группах А и Б снизилась на $0,39 \pm 0,47$ и $0,39 \pm 0,48$ кг соответственно ($p = 0,985$).

На втором этапе исследования снижение массы тела в группе А с $95,80 \pm 15,15$ кг до $90,84 \pm 15,21$ кг и в группе Б с $98,54 \pm 16,48$ кг до $93,44 \pm 15,33$ кг происходило относительно равномерно и имело характер устойчивой статистически значимой тенденции ($p < 0,001$). По окончании 12-й недели активной терапии показатели

изменения массы тела у пациентов в группах А и Б статистически значимо не различались – $-4,97 \pm 2,18$ и $-5,10 \pm 2,22$ кг соответственно ($p = 0,823$).

В результате комплексного лечения ожирения (соблюдение диеты, умеренные физические нагрузки и прием орлистата) у всех пациентов было зарегистрировано снижение массы тела. Достоверных различий показателей в группах А и Б выявлено не было. Снижение массы тела в период терапии в группе А составило $5,29 \pm 2,36\%$, в группе Б – $5,14 \pm 1,92\%$. Различия показателей между терапевтическими группами оказались статистически незначимыми ($p = 0,80$).

Индивидуальные значения снижения массы тела более чем на 5% достигнуты у 22 (55%) пациентов в группе А и 12 (60%) пациентов в группе Б ($p = 0,71$). Снижение массы тела относительно исходных значений более чем на 10% было достигнуто только у 1 (2,5%) пациента группы А. Процентное соотношение пациентов, в разной степени ответивших на терапию, оказалось статистически незначимым.

Индекс массы тела пациентов на момент скрининга в группе А составил $35,90 \pm 5,33$ кг/м², в группе Б – $36,87 \pm 4,51$ кг/м² ($p = 0,492$), в начале терапии – $35,76 \pm 5,36$ и $36,73 \pm 4,49$ кг/м² соответственно, а в конце ИМТ достоверно ($p < 0,001$) снизился в группе А до $33,91 \pm 5,47$ кг/м², в группе Б – до $34,84 \pm 4,27$ кг/м² ($p = 0,508$) (таблица).

Числовые значения ОТ пациентов в группах А и Б на скрининге были сопоставимы – $104,49 \pm 11,64$

Таблица. Динамика показателя индекса массы тела пациентов, кг/м²

Визит	Время	Группа А (n = 40)	Группа Б (n = 20)	Значение p
<i>Первый этап (диета, физические нагрузки)</i>				
Первый	1-й день	$35,90 \pm 5,33$	$36,87 \pm 4,51$	0,492
Второй	1–2-я неделя	$35,76 \pm 5,36$	$36,73 \pm 4,49$	0,490
<i>Второй этап (диета, физические нагрузки, прием орлистата 360 мг/сут)</i>				
Третий	3–5-я неделя	$35,34 \pm 5,38$	$36,13 \pm 4,44$	0,574
Четвертый	6–8-я неделя	$34,87 \pm 5,41$	$35,58 \pm 4,35$	0,614
Пятый	9–11-я неделя	$34,45 \pm 5,41$	$35,20 \pm 4,25$	0,589
Шестой	12–14-я неделя	$33,91 \pm 5,47$	$34,84 \pm 4,27$	0,508



и $107,90 \pm 11,19$ см соответственно ($p = 0,28$). На начало активной терапии ОТ в среднем составила в группе А $104,35 \pm 11,61$ см, а в группе Б – $107,60 \pm 10,86$ см ($p = 0,30$). По окончании терапии ОТ в группах А и Б имела статистически значимую ($p < 0,001$) тенденцию к уменьшению и составила $100,30 \pm 11,97$ и $103,75 \pm 10,78$ см соответственно ($p = 0,28$). Таким образом, за время терапии ОТ в группе А уменьшилась на $4,05 \pm 2,43$ см,

в группе Б – на $3,85 \pm 1,84$ см. Различие значений в группах не было статистически значимым ($p = 0,75$). За период исследования только у 13 пациентов (21,7%) были зарегистрированы нежелательные явления: 10 побочных эффектов у 7 (17,5%) пациентов группы А и 8 – у 5 (25%) пациентов группы Б. Клинически значимых изменений лабораторных параметров выявлено не было. Все нежелательные явления, которые исследователи

признали связанными с приемом препарата, были со стороны ЖКТ. Степень их выраженности квалифицирована как легкая.

Таким образом, препарат Листата в результате сравнительного исследования продемонстрировал полную терапевтическую эквивалентность препарату Ксеникал. При этом на фоне приема препарата Листата отмечались лучшая переносимость и меньшее количество побочных эффектов. ●

Литература

1. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012 // JAMA. 2014. Vol. 311. № 8. P. 806–814.
2. www.health.passion.ru/novosti-zdorovya/lishnii-ves/ozhirenie-v-rossii-statisticheskie-dannye.htm.
3. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en.
4. www.slou.ru/fast/economics/novaya-ugroza-ekonomike-rossii-ozhirenie-940464.xhtml.
5. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // J. Clin. Invest. 2000. Vol. 106. № 4. P. 473–481.
6. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. 2007. Vol. 56. № 7. P. 1761–1772.
7. Pasarica M., Dhurandhar N.V. Infectobesity: obesity of infectious origin // Adv. Food Nutr. Res. 2007. Vol. 52. P. 61–102.
8. Мкртумян А.М. Актуальные проблемы консервативного лечения ожирения // Медицинский совет. 2010. № 7–8. С. 21–27.
9. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // Diabetes. 2008. Vol. 57. № 6. P. 1470–1481.
10. Bray G.A., Greenway F.L. Current and potential drugs for treatment of obesity // Endocr. Rev. 1999. Vol. 20. № 6. P. 805–875.
11. Tounian P.I., 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. Vol. 385. № 9291. P. 1400–1404
12. Pinkston M.M., Poston W.S., Reeves R.S. 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. Vol. 11. № 1. P. 35–41.
13. Richelsen B., Tonstad S., Rössner 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. Vol. 30. № 1. P. 27–32.
14. Zanella M.T., Uehara M.H., Ribeiro A.B. et al. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: the ARCOS study // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2006. Vol. 50. № 2. P. 368–376.

A new opportunity for safe pharmacotherapy of obesity

A.M. Mkrtyan, L.A. Zhukova, M.Ye Yanovskaya

Evdokimov Moscow state university of medicine and dentistry

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtyan, vagrashot@mail.ru

Loss in body weight by as low as 5–10% out of initial values lets to reduce risk of cardiovascular diseases, joint diseases, sleep apnea, lower glycemic level (in case of diabetes mellitus), normalize blood pressure, parameters of blood lipid profile, functional state of reproductive system, and lower mortality by 20%.

Medicated therapy of obesity is administered in addition to non-medicated methods such as low-calorie diet and moderate physical activity not only to patients with BMI ≥ 30 kg/m², but also to those who has BMI ≥ 27 kg/m², obesity-related pathological conditions and risk factors. Here, the data obtained during investigation on safety and efficacy of drugs limiting dietary fat absorption are presented. It was shown that pharmacotherapy of obesity with Listata allows to lower body weight more effectively and maintain such effect for a longer period of time, and to reduce risk of side effects related to gastrointestinal tract.

Key words: obesity, low-calorie diet, physical activity, orlistat