

В.Б. МЫЧКА,  
Н.В. БЛИНОВА,  
В.В. ГОРНОСТАЕВ,  
В.Б. СЕРГИЕНКО,  
Д.М. АТАУЛЛАХАНОВА,  
В.П. МАСЕНКО,  
И.Е. ЧАЗОВА

# Медикаментозное лечение ожирения у больных метаболическим синдромом

*В последние годы в большинстве стран мира распространенность ожирения среди населения неуклонно растет. Наша страна не исключение: по данным Эндокринологического диспансера департамента здравоохранения г. Москвы, количество лиц, страдающих ожирением, за последние 10 лет увеличилось среди взрослого населения на 51%, среди подростков – на 75% и на 66% среди детей.*

**О**собую опасность представляет собой центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области, который ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР), нарушением углеводного, липидного обмена, артериальной гипертонией (АГ) и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью. Все эти нарушения патогенетически взаимосвязаны и объединены в понятие метаболический синдром (МС). Установлено, что наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа (6) и АГ (9), а сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него (4).

Первостепенной и патогенетически обоснованной задачей терапии больных с МС являются меры, направленные на лечение ожирения и нормализацию метаболических нарушений. Немедикаментозные мероприятия направлены на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных

привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, т.е. на формирование так называемого здорового образа жизни. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, в то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, так как проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени.

В ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес. Существуют показания к их назначению, а именно:

- индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>;
- или ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД 2 типа).

Лекарственные средства для снижения веса подразделяются на группы препаратов центрального действия, периферического действия и различного действия (гормон роста, андрогены).

Большинство препаратов центрального действия, снижающих аппетит, было снято с производства из-за побочных эффектов, зачастую приводящих к гибели больных, наиболее тяжелым из которых являлось возникновение тяжелой легочной гипертонии. Эти эффек-

ты возникали, как правило, вследствие системного действия данных лекарственных средств.

История создания и внедрения в лечебную практику «аноректиков» – препаратов для уменьшения аппетита – драматична (7). Первым препаратом, предложенным для снижения веса, был хорошо известный всем амфетамин. Это было в 1938 году. Но вскоре стали известны неблагоприятные побочные эффекты при его назначении – выраженное стимулирующее действие на ЦНС, а также синдром отмены, возникающий при прекращении его приема. В настоящее время амфетамин для лечения ожирения не применяется.

Следующая «черная полоса» истории применения аноректиков связана с эпидемией первичной легочной гипертензии (ПЛГ), разразившейся в середине 1960-х годов в Швейцарии, Германии и Австрии. Она возникла после распространения аминорекса фумората. ПЛГ относится к наиболее тяжелым сердечно-сосудистым заболеваниям. К счастью, эта патология встречается очень редко – в среднем в 1-2 случаях на миллион населения, но при назначении некоторых аноректиков частота ее увеличивается многократно. Так, в работах группы американских пульмонологов было показано, что частота развития ПЛГ при применении аминорекса возрастает приблизительно в 30 раз.

В 1980-90-х годах препаратами выбора для лечения ожирения были фенфлюрамины, препараты, влияющие на обмен серотонина,

а также фентермин, обладающий стимулирующим воздействием на симпатическую нервную систему. Популярностью так же пользовалась комбинация фентермина и фенфлюрамина – так называемый препарат фен-фен. Эти лекарственные средства привлекали своей высокой эффективностью и хорошей, по сравнению с предшественниками, переносимостью. Но, к сожалению, стимулирующее влияние на симпатическую нервную систему, а также токсическое влияние высоких концентраций серотонина приводило к дисфункции и повреждению сосудистого эндотелия, в первую очередь легких, что сопровождалось повышением сосудистого тонуса и развитием легочной гипертензии. Фенфлюрамины, кроме того, в ряде случаев приводили к возникновению патологии клапанного аппарата сердца (10). В ряде исследований также было показано, что фенфлюрамины могут повышать системное давление и увеличивать частоту

сердечных сокращений (ЧСС), что является неблагоприятным моментом у пациентов с АГ (2). Частота развития легочной гипертензии при назначении фенфлюраминов была значительно ниже, чем при использовании аминорекса и, как правило, побочные эффекты при назначении этих препаратов развивались после 6 месяцев постоянного применения. Но обеспокоенная медицинская общественность обратилась к контролирующим органам с просьбой запретить продажу этих лекарств, и с 1997 года в ряде стран их распространение запрещено, а в других срок применения ограничен 3-6 месяцами.

Предыдущие неудачи и желание иметь как можно более безопасный и эффективный препарат заставили ученых идти другим путем – создать препарат не центрального, а местного действия. Усилия фармацевтов были направлены на создание лекарства, действие которого носило бы локальный характер. Та-

ким препаратом является Ксеникал (орлистат 120 мг) – лекарственное средство для лечения ожирения с несистемным эффектом.

В 2009 г. во втором пересмотре рекомендаций ВНОК по диагностике и лечению МС эксперты предложили использовать два лекарственных препарата для лечения ожирения. Это препарат периферического действия – орлистат – и препарат центрального действия – сибутрамин.

Сибутрамин отличается от своих предшественников фенфлюраминов тем, что в меньшей степени влияет на дофаминовый обмен и не влияет на холинергические процессы. Прием сибутрамина приводит к быстрому наступлению чувства насыщения и снижению аппетита. Однако уже первые исследования показали, что применение сибутрамина у лиц, не страдающих АГ, может сопровождаться повышением АД на 3-4 мм рт. ст. и повышением ЧСС. Это его свойство повышать АД



## Ксеникал

**Специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз**

- Оригинальный швейцарский препарат для эффективного снижения и контроля массы тела<sup>1,2</sup>
- Улучшает контроль АД, показатели липидного и углеводного обмена, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений вдвое<sup>3,4</sup>
- Замедляет развитие и прогрессирование СД 2 типа у лиц с ожирением<sup>5</sup>, уменьшает потребность в пероральных сахароснижающих препаратах<sup>3</sup>
- Ксеникал – единственный препарат с доказанной безопасностью непрерывного применения в течение 4 лет<sup>5</sup>
- Более 10 лет успешного применения Ксеникала в России
- Опыт применения более чем у 35 млн пациентов во всем мире<sup>6</sup>



**ВРЕМЯ ХУДЕТЬ!**

**Горячая линия**

**8 495 788 55 66**

(Москва, звонок бесплатный)

**8 800 200 55 66**

(Россия, звонок бесплатный)

**www.slim.ru**

Пер. уд. П № 014903/01 от 18.05.2009



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

1. Obesity Reviews 2004; 5:51-68
2. Drugs 2006; 66(12):1625-1656
3. Diabetes Obes Metab 2005; 7(1):21-27
4. Curr Med Res Opin 2004; 20(9):1393-1401
5. Diabetes Care 2004; 27(1):155-161
6. Press-release F. Hoffmann - La Roche Ltd

**Я вновь в своем любимом платье!  
 Спасибо моему доктору –  
 я избавилась от лишнего веса!**

и ЧСС ограничивало применение сибутрамина у пациентов с АГ, МС и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

В 2009 году закончилось рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial), в которое было включено более 10000 пациентов с избыточной массой тела и ожирением, с СД или коронарной болезнью сердца в анамнезе, поражением периферических артерий или инсультом, а также с другими факторами сердечно-сосудистого риска. Исследование было предназначено для оценки безопасности длительного приема сибутрамина у данной категории больных.

При анализе первичных конечных точек этого исследования (случаи инфаркта миокарда, инсульта, реанимации при остановке сердца или смерти) выявилось, что этот показатель был 11,4% в группе пациентов, получавших сибутрамин, и 10% в группе плацебо. Таким образом, риск сердечно-сосудистых осложнений был достоверно выше у пациентов, принимающих сибутрамин ( $p = 0,023$ ) (5).

Полученные в исследовании SCOUT данные имеют большое клиническое значение, так как у пациентов с избыточной массой тела и ожирением имеется изначально высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, в свете новых данных использование сибутрамина для лечения ожирения у больных с МС противопоказано. Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) завершило анализ безопасности лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин. Европейский комитет по лекарственным препаратам (CHMP) пришел к заключению, что риск при использовании данных препаратов превышает пользу и рекомендовал приостановить действие лицензии на их продажу на территории Европейского Союза.

С 21 января 2010 г. сибутрамин

запрещен к применению у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, что было объявлено Управлением контроля качества пищевых продуктов и лекарств (FDA). Опираясь на новые данные исследования SCOUT, комитет FDA обязал внести в инструкцию по применению препарата новые дополнительные противопоказания.

В России лекарственный препарат сибутрамин зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями: Меридиа (Abbott, Германия), Редуксин (ООО «Озон», Россия), Голдлайн (Ranbaxy, Индия), Слимия (Torrent, Индия), Линдакса (Zentiva, Чехия).

Таким образом, у врачей всего мира в арсенале остается единственный безопасный препарат для лечения ожирения у больных МС – орлистат.

Ксеникал (орлистат 120 мг) – это препарат периферического действия, который тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз – ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к тому, что около 30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты. После отмены орлистата активность липаз быстро восстанавливается. Орлистат не действует на другие ферменты ЖКТ, не влияет на всасывание углеводов, белков и фосфолипидов. Препарат оказывает собственный дополнительный гиполипидемический эффект, поскольку, подавляя липазы ЖКТ, он снижает количество свободных жирных кислот в кишечнике и тем самым уменьшает растворимость и всасывание холестерина. Как было показано в ряде исследований, орлистат уменьшает уровень холестерина в большей степени, чем этого можно было ожидать

только из-за уменьшения массы тела на фоне его применения.

Ксеникал используется для лечения ожирения уже более 11 лет, за это время было проведено более 100 клинических исследований, результаты которых позволили не только оценить эффективность и безопасность препарата для лечения ожирения по степени снижения массы тела, но также оценить его влияние на кардиометаболические факторы риска.

У пациентов, получавших орлистат в сочетании с гипокалорийной диетой, снижение массы тела составляло 4,7-10,3 кг, в то время как пациенты, получавшие плацебо, теряли от 0,9 до 6,4 кг ( $p < 0,05$ ). Снижения массы тела на  $\geq 5\%$  от первоначальной достигли 45,7-65,7% больных на орлистате и 22,6-43,6% на плацебо. Потери массы тела на  $\geq 10\%$  смогли достичь на фоне приема орлистата 26,2-38,9% и на плацебо – 11,3-24,8% больных. Уменьшение окружности талии (маркер накопления висцерального жира) составило 4,8-6,0 см у принимавших орлистат по сравнению с 1,9-4,1 см у получавших плацебо ( $p < 0,05$ ) (8).

Были проведены многочисленные исследования по оценке эффективности терапии орлистатом у пациентов с МС. Так, по данным этих исследований было выявлено, что терапия Ксеникалом приводила к достоверно большему снижению уровня общего холестерина и фракции ХС ЛПНП по сравнению с группой плацебо. Также во всех сравнительных исследованиях было отмечено достоверное снижение АД (8).

В США проводилось исследование влияния препарата Ксеникал на массу тела и состояние углеводного обмена у больных СД 2 типа, принимавших препараты сульфаниламочевинны. Результаты этого исследования показали, что орлистат достоверно снижает массу тела у больных СД и ожирением (3). На фоне терапии орлистатом заметно падал уровень гликемии натощак и снижалась концентрация гликированного гемоглобина. Одним

из наиболее важных результатов этого исследования явилось то, что у больных, принимавших орлистат, снижалась потребность в препаратах сульфаниламочевинины для компенсации СД.

Кроме того, анализ данных этого исследования показал, что среди пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе на фоне приема орлистата в течение 2 лет не было выявлено ни одного нового случая СД 2 типа, в то время как в группе плацебо СД 2 типа развивался в 1,5% случаев. Нарушение толерантности к глюкозе определялось с течением времени в группе плацебо в 2 раза больше, чем в группе орлистата.

Результаты проспективного, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования XENDOS с участием 3304 тучных пациентов подтвердили эффективность и безопасность длительной терапии (непрерывно в течение 4 лет) препаратом Ксеникал у больных ожирением. К концу четвертого года терапии уровень ХС ЛПНП снизился на 12,8%, а в группе плацебо – на 5,1%. Систолическое АД у пациентов, принимавших орлистат, снизилось в среднем на 4,9 мм рт. ст. и диастолическое на 2,6 мм рт. ст., что было достоверно выше по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (3,4 мм рт. ст. и 1,9 мм рт. ст. соответственно). Риск развития СД 2 типа уменьшился на 37% в группе орлистата по сравнению с группой плацебо (11).

Способность орлистата частично блокировать всасывание жиров пищи послужила основанием для проведения исследования по изучению влияния его длительного применения на концентрацию жирорастворимых витаминов. Его результаты показали, что прием препарата в течение 2 лет сопровождался незначительным изменением концентрации жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и в среднем их уровень сохранялся в пределах нормальных значений. Кроме того, было установлено, что снижение концентрации витами-

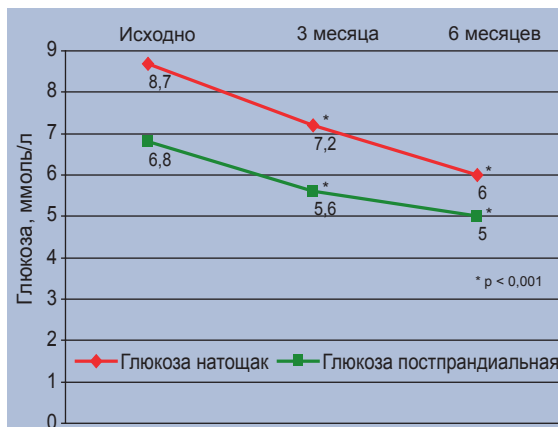
нов наблюдалось лишь в первый месяц лечения, в дальнейшем она сохранялась неизменной до конца исследования. Ни у одного из пациентов в исследовании не наблюдалось симптомов гиповитаминоза.

Лабораторных и клинических признаков нарушений кальциевого обмена на фоне длительного применения орлистата (Ксеникал) также не наблюдалось. В нескольких работах было показано, что усиления остеокласт-остеобластной активности или снижения костной массы при длительном назначении орлистата не было. На основании этих наблюдений был сделан вывод, что орлистат не оказывает влияния на обменные процессы в костной ткани.

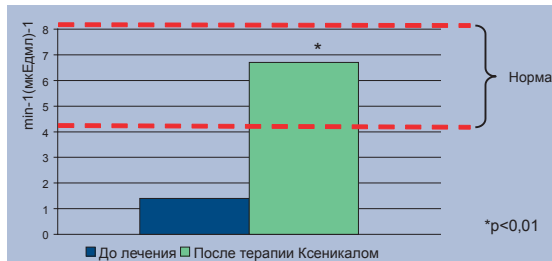
Терапия Ксеникалом, как показал ряд исследований, не приводит к увеличению риска образования камней в желчевыводящих путях. Эти нежелательные явления встречались лишь в 1% случаев как в группе орлистата, так и в группе плацебо. В ряде других исследований было установлено, что препарат не вызывал клинически значимых нарушений физиологических процессов в ЖКТ.

Клинические исследования препарата Ксеникал выполнены на огромном контингенте больных, более 30000 человек участвовали в этих исследованиях, среди них были пациенты с СД 2 типа, с нарушенной толерантностью к глюкозе и с другими множественными факторами сердечно-сосудистого риска. В связи с этим можно с уверенностью говорить, что в настоящее время данное лекарственное средство является наиболее широко и тщательно изученным препаратом для лечения ожирения.

Положительный опыт применения Ксеникала в Отделе системных гипертензий НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова РК НПК МЗ РФ у больных МС еще раз подтвердил его высокую эффективность и безопасность для лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (1). Целью дан-



**Рисунок 1. Динамика показателей углеводного обмена на фоне 24-недельной терапии препаратом Ксеникал**

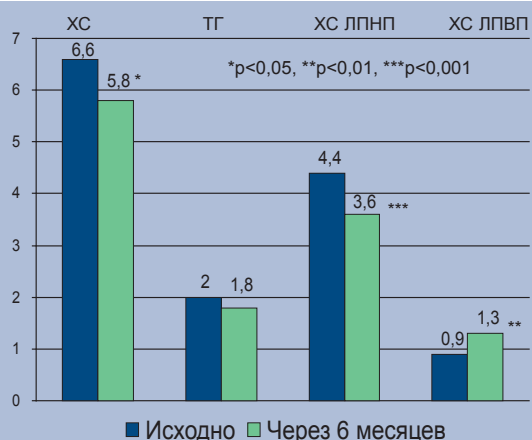


**Рисунок 2. Динамика чувствительности тканей к инсулину (Si) на фоне терапии препаратом Ксеникал**

ного исследования было изучение влияния снижения массы тела на фоне терапии орлистатом на показатели углеводного и липидного обменов, ИР, суточный профиль АД, гипертрофию миокарда левого желудочка и состояние перфузии головного мозга у пациентов с МС. В исследовании принимали участие 30 пациентов возрасте  $39,9 \pm 8,6$  года с МС, средняя масса тела составила  $116,5 \pm 5,7$  кг. Всем пациентам назначали Ксеникал в дозе 120 мг 3 раза в день во время приема пищи, давали рекомендации по умеренной гипокалорийной диете с ограничением употребления жиров.

В результате приема препарата Ксеникал на протяжении 24 недель удалось достичь значительного снижения массы тела, в среднем на 16 кг, или более чем на 14%, причем это снижение сопровождалось и





**Рисунок 3. Динамика показателей липидного обмена на фоне 24-недельной терапии препаратом Ксеникал**

уменьшением выраженности висцерального ожирения. Снижение массы тела на фоне терапии Ксени-

калом приводило к достоверному снижению ИР, улучшению показателей углеводного и липидного обмена. Уровень глюкозы плазмы натощак достоверно снизился на 26% и постпрандиальный уровень – на 29% (рисунок 1).

Также отмечалось уменьшение гиперинсулинемии – исходно повышенные базальные уровни инсулина и С-пептида снизились на 54% и 32% соответственно и постпрандиальные их уровни – на 38% и 7% соответственно. На фоне приема препарата Ксеникал отмечалось достоверное повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, что продемонстрировали результаты инсулин-модифицированного теста толерантности к глюкозе (Минимальная модель N. Bergman) (рисунок 2).

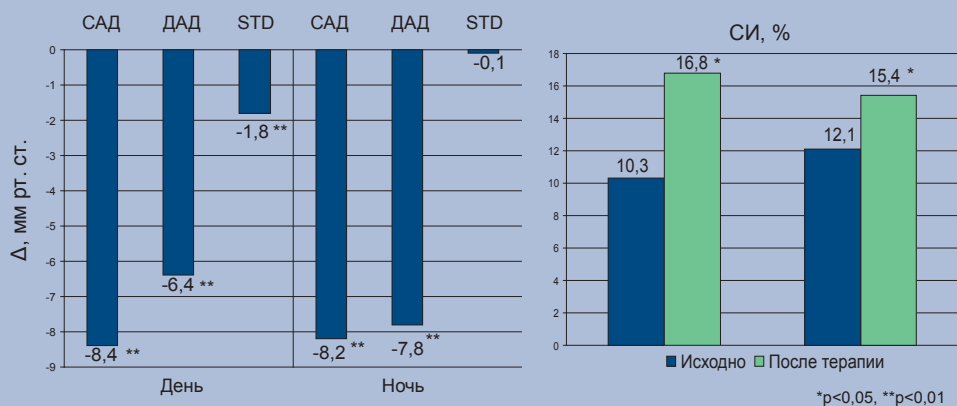
Исходно нарушенные показатели липидного обмена на фоне приема Ксеникала значительно улучшились. Достоверно снизился уровень общего XС на 12%, XС ЛПНП на 17,6%, повысился уровень XС ЛПВП на 22%, и отмечалась тенденция к снижению триглицеридов (рисунок 3).

На фоне снижения массы тела, повышения чувствительности тканей к инсулину и улучшения показателей углеводного и липидного обмена достоверно снизилось АД (и систолическое, и диастолическое) как в дневное, так и в ночное время суток, и улучшился суточный профиль АД (рисунок 4). Снижение АД в результате уменьшения массы тела может быть опосредованно снижением повышенной активации СНС, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти эффекты, вероятно, обусловлены уменьшением количества СЖК, повышением чувствительности тканей к инсулину на фоне снижения массы тела.

Через 24 недели терапии препаратом Ксеникал пациентов с МС и признаками гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) она достоверно уменьшилась на фоне снижения массы тела, АД и благоприятных метаболических эффектов (см. таблицу).

Уменьшение ГМЛЖ на фоне приема Ксеникала, вероятно, обусловлено снижением массы тела, улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину, следствием чего является снижение гиперинсулинемии, которая, вероятно, может играть значительную роль в формировании ГМЛЖ. Кроме того, снижение АД также могло оказать благотворное влияние на структурно-функциональное состояние миокарда.

Исходно сниженная перфузия головного мозга у пациентов с МС достоверно улучшилась на фоне снижения массы тела, АД, ИР и улучшения показателей углеводного и липидного обмена (рисунок 5).



**Рисунок 4. Динамика средних показателей суточного мониторинга АД на фоне 24-недельной терапии препаратом Ксеникал**

**Таблица. Динамика показателей ЭхоКГ на фоне терапии Ксеникалом**

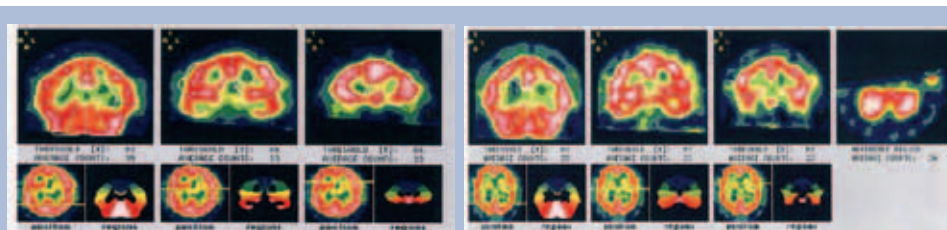
Показатели	Исходно	Через 24 недели	Δ (%)	p
ТМЖП, см	1,13 ± 0,04	1 ± 0,03	-11,1	< 0,001
ТЗСЛЖ, см	1,13 ± 0,03	1 ± 0,02	-11,1	< 0,001
КДР, см	5,3 ± 0,1	5,1 ± 0,1	-3,7	< 0,05
ИММЛЖ, г/см <sup>2</sup>	128 ± 7	105 ± 4,3	-17,9	< 0,001
ОТС	0,43 ± 0,01	0,39 ± 0,01	-9,3	< 0,001
Е/А	0,93 ± 0,04	1,17 ± 0,04	25,8	< 0,001
Тип ремоделирования (1/2/3/4)	8/7/6/0	2/5/11/3	–	–

Примечание: 1 – концентрическая гипертрофия миокарда, 2 – эксцентрическая гипертрофия миокарда, 3 – норма, 4 – концентрическое ремоделирование; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, ОТС – относительная толщина стенки ЛЖ, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, Е/А – отношение пиковых скоростей митрального потока (раннего к позднему).

Такой выраженный позитивный эффект на состояние перфузии головного мозга, скорее всего, можно связать с уменьшением ИР, улучшением углеводного и липидного обмена, которое, вероятно, привело к улучшению гемостаза и реологии крови и вызвало улучшение кровообращения не только в крупных, но и в сосудах микроциркуляторного русла. Кроме того, уменьшение ИР, возможно, привело к улучшению эндотелиальной функции и повышению эндотелий-зависимой вазодилатации.

Из нежелательных явлений у пациентов наблюдалась только стеаторея, которая, как известно, возникает лишь при превышении приема жиров с пищей более 30%. Стеаторея являлась своеобразным «индикатором» излишнего потребления жиров, и это помогало пациентам самостоятельно корректировать диету.

Высокая периферическая селективность препарата Ксеникал, отсутствие системного действия и серьезных побочных эффектов, значимое снижение массы тела, которое сопровождается снижением АД и значительным улучшением липидного и углеводного обмена, являющимися серьезными факторами сердечно-сосудистого риска, дает основание рекомендовать Ксеникал для применения в кардиологической практике. В виду того, что данный препарат положительно влияет на все проявления МС (рисунок 6), нивелируя их, Ксеникал может также успешно применяться для профилактики развития МС у здоровых лиц с избыточной массой тела. 



Исходно

Через 24 недели

	Исходно	Через 24 недели
Затылочно-теменные	↓↓↓↓	↓↓↓
Теменные	↓↓↓↓	↓↓
Височные	↓↓↓	↓
Височно-теменные	↓↓↓↓	↓↓
Лобно-теменные	↓↓↓	↓↓↓
М/А	15	12

**Рисунок 5.** Динамика перфузии головного мозга у пациентов с МС на фоне снижения массы тела на 16 кг (14%) при 24-недельном приеме препарата Ксеникал



**Рисунок 6.** Орлистат влияет на все проявления метаболического синдрома

## Литература

1. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Атауллеханова Д.М., Двоскина И.М., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Влияние снижения массы тела на фоне терапии орлистатом на множественные факторы сердечно-сосудистого риска // Терапевтический архив. 2005; Т 77, №3: 55-60.
2. Guy-Grand B. The clinical uses of dexfenfluramine in the management of obesity. Rev Contemp Pharmacother 1991; V 2, № 2: 115-128.
3. Hollander P., Elbein S., Hirsch I. et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 1288-1294.
4. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpussalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709-2716.
5. Maggioni A.P. SCOUT trial reports on the safety profile of sibutramine in patients with cardiovascular diseases. Phys Sportsmed. 2009 Oct; 37(3): 95-7.
6. Resnick H.E., Hones K., Ruotolo G., Jain A.K., Henderson J., Lu W., Howard B.V. Insulin resistants, the metabolic syndrome, and of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. Diabetes Care 2003; 26: 861-867. OS
7. Silverstone T. Appetite suppressants. Drugs 1992 V 43, №6: 820-836.
8. Hennes S., Perry C. Orlistat. A review of its use in the management of obesity. Drugs 2006; 66(12): 1625-1656.
9. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S., Larson M.G., Kannel W.B., D Agostino R.B., Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287: 1003-1010. OS
10. Weissman N., Tighe J., Gottdiener J., Gwynne J. et al. Prevalence of valvular-regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment. J Am Coll Cardiol 1999 Dec; V 34, №7: 2088-2095.
11. Torgerson J. et al. XENICAL in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. Diabetes Care 2004; 27(1): 155-61.