
Современная фармакотерапия ожирения

С.А.Бутрова

*ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И.Дедов)
РАМН, Москва*

Ожирение является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире. По сведениям экспертов ВОЗ, более 1 млрд человек на планете имеют избыточную массу тела и по крайней мере 300 млн из них страдают ожирением [1]. Его распространенность колеблется от 5% в Китае, Японии и отдельных районах Африки до 75% в городских районах Самоа. Практически во всех странах мира отмечается стремительный рост ожирения, и согласно прогнозам предполагается дальнейшее увеличение числа тучных людей – к 2025 г. от ожирения уже будут страдать 40% мужчин и 50% женщин.

Результаты эпидемиологических исследований выявили четкую связь между увеличением распространенности ожирения и ростом заболеваемости сахарным диабетом типа 2 (СД2), сердечно-сосудистыми (ССЗ) и цереброваскулярными заболеваниями, определенными формами рака. Вероятность развития этих тяжелых инвалидизирующих заболеваний возрастает по мере нарастания массы тела и отложения жира в абдоминально-висцеральной области.

В связи с этим в настоящее время имеется острая необходимость как в эффективной профилактике, так и в качественной, действенной медицинской помощи людям, страдающим ожирением.

Максимальное снижение заболеваемости и преждевременной смерти больных ожирением, улучшение качества их жизни является сегодня основной стратегической целью лечения ожирения. Лечение может считаться успешным только в том случае, если оно приводит к улучшению здоровья пациента в целом. Для этого в процессе лечения необходимо добиться не только положительных изменений антропометрических показателей, но и обязательно компенсации имеющихся метаболических нарушений, а также улучшения течения уже развившихся заболеваний, связанных с ожирением, и длительного удержания достигнутых результатов. В большинстве случаев для этого бывает достаточно снижения массы тела на 5–10% от исходной. Получены многочисленные доказательства положительного влияния десятипроцентного уменьшения массы тела на течение артериальной гипертензии: систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) снижаются на 20%, уменьшается потребность в гипотензивных препаратах. Во многих исследованиях продемонстрированы существенные позитивные изменения показателей

липидного и углеводного обмена на фоне снижения массы тела. В ряде исследований, в том числе D. Williamson и соавт., показано, что снижение массы тела на 9–10 кг способствует увеличению продолжительности жизни пациентов: снижению общей смертности на 25%, смертности от рака на 30–40%, от СД2 – на 30–40% [2].

Доказательно подтверждено, что снижение массы тела может не только улучшить течение коморбидных заболеваний, но и предотвратить их развитие. Исследования Diabetes Prevention Program (DPP) и Diabetes Prevention Study (DPS) показали, что умеренное снижение массы тела (7% от исходной) эффективно в предупреждении развития СД2 у больных ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе [3, 4]. Оба эти исследования показали снижение частоты развития СД2 на 58% в течение 3 лет изучения.

В основе современной концепции терапии ожирения лежит признание хронического характера заболевания и склонности его к рецидивированию, а значит необходимости постоянного пожизненного лечения и последовательного наблюдения за больными.

Современные принципы лечения избыточной массы тела и ожирения сформулированы в рекомендациях Международной группы по ожирению ВОЗ (IOTF WHO) [5], Шотландской группы по выработке междисциплинарных рекомендации (SIGN) [6], Национального института здоровья США (NIH) [7] и предусматривают:

- пожизненность и систематичность лечения,
- реальность поставленных целей,
- постепенность снижения массы тела,
- поэтапность лечения,
- индивидуальность подхода,
- контроль факторов риска и/или сопутствующих заболеваний,
- комплексность терапии.

Поскольку развитие и прогрессирование ожирения определяется переизбытком и низкой физической активностью в сочетании с наследственной предрасположенностью, то изменение питания в сочетании с увеличением двигательной активности, т.е. создание энергетического дефицита является основой лечения ожирения. Расчет калорийности суточного рациона для каждого пациента проводится индивидуально по специальным формулам, предложенным ВОЗ, с учетом пола, возраста и уровня его физической активности.

Для снижения массы тела и создания отрицательного энергетического баланса полученную величину калорийности суточного рациона уменьшают на 20% (500–600 ккал). Нижний порог ограничения калорийности суточного рациона у женщин – 1200 ккал, у мужчин – 1600 ккал. До сих пор дискутируется вопрос об идеальном соотношении макронутриентов пищи для снижения массы тела и риска развития СД2 и ССЗ. Наибольшее распространение получило питание, рекомендованное ВОЗ, с ограничением потребления жира до 25–30% от общей калорийности рациона; за счет углеводов должно обеспечиваться 55–60% суточной энергетической потребности организма и 15% – за счет белков пищи.

Однако изменение питания и физической активности, т.е. изменение образа жизни, приводящее, как правило, к снижению массы тела у многих больных, не

обеспечивает длительного удержания достигнутых результатов лечения и не предотвращает развития рецидивов заболевания. Согласно статистике только 5% больным на фоне проведения немедикаментозных мероприятий удается сохранить достигнутые в процессе лечения результаты в течение 1,5–2 лет.

Несомненно, лечением первой линии является сбалансированное рациональное питание, активизация физической деятельности в сочетании с изменением образа жизни. Средством повышения действенности немедикаментозных методов лечения ожирения является фармакотерапия. Причем, являясь важнейшей составляющей в лечении ожирения, фармакотерапия никогда не применяется в качестве монотерапии, т.е. современная терапия ожирения должна быть комплексной.

Задачи фармакотерапии ожирения:

- Достижение эффективного снижения массы тела.
- Компенсация метаболических нарушений.
- Улучшение переносимости лечения.
- Повышение приверженности больных к лечению.
- Облегчение соблюдения рекомендации по изменению образа жизни.
- Предотвращение рецидивов заболевания.

Масса тела регулируется комплексом биологических механизмов, влияющих на поглощение и трату энергии, а также на скорость метаболических процессов [8] (рис. 1).

Центральную регулирующую и интегрирующую роль в этой системе играет гипоталамус, в нейронах которого синтезируются и секретируются нейропептиды, обладающие орексигенными (нейропептид Y, соматолиберин, β -эндорфин, галанин, орексин A/B и др.) и анорексигенными (меланоцитстимулирующий гормон, кортиколиберин, урокортин, нейромедин B, тиролиберин, бомбезин и др.) эффектами.

Важную роль в регуляции пищевого поведения играют нейромедиаторы центральной нервной системы (ЦНС) – серотонин и норадреналин. Серотонинергическая система является основной в регуляции чувства голода и насыщения и избирательно влияет на потребление высокоуглеводной пищи. Недостаточность серотонинергической системы часто связана с многообразными нарушениями пищевого поведения, приводящими к нарастанию массы тела и развитию ожирения. Норадреналин может стимулировать или снижать потребление пищи в зависимости от типа адренорецепторов, на которые он действует; воздействие на α_1 -адренорецепторы снижает, а на α_2 стимулирует поглощение пищи.

Периферические сигналы, регулирующие аппетит, включают как короткодействующие гуморальные или нервные, поступающие из желудочно-кишечного тракта в ответ на прием пищи, так и длительнодействующие гормональные сигналы, поступающие из жировой ткани. Среди периферических факторов ведущую роль в регуляции энергетического гомеостаза играют лептин, инсулин и пептиды, вырабатываемые в ЖКТ: холецистокинин, бомбезин, глюкагон-подобный пептид, энтеростатин, соматомедин, амелин, желудочный ингибирующий пептид, грелин.

Синтез, секреция, метаболизм и взаимодействие всех этих биологически

активных субстанций и определяет особенности пищевого поведения, скорость метаболических процессов, энерготраты организма, стабильность массы тела.

Нарушения любого звена в этой сложной цепи регуляции могут приводить к нарушениям пищевого поведения и энерготрат организма и, таким образом, к увеличению массы тела и развитию ожирения.

Для эффективного управления массой тела необходимо знание основных звеньев системы регуляции энергообмена и владение средствами, способными воздействовать на нарушенные звенья этой системы.

История фармакотерапии ожирения довольно драматична, поскольку большинство препаратов, применявшихся до 1997 г. для похудения, было снято с производства из-за низкой эффективности или серьезных побочных эффектов.

Первыми для лечения ожирения были предложены тиреоидные препараты в связи с их стимулирующим влиянием на основной обмен и расход энергии. Прием тиреоидных гормонов сопровождался существенным снижением массы тела, однако для этого требовались высокие дозы препаратов, которые оказывали выраженный катаболический эффект и отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее тиреоидные гормоны широко использовались в лечении ожирения вплоть до 80-х годов прошлого столетия. В настоящее время признано целесообразным их применение только при сочетании ожирения с гипотиреозом.

По мере открытия и изучения роли нейромедиаторов ЦНС в регуляции пищевого поведения, стали появляться препараты, оказывающие влияние на прием пищи. Первыми были препараты, обладающие аноректическим действием и стимулирующим воздействием на ЦНС через усиление секреции или торможение обратного захвата преимущественно норадреналина и частично допамина в синапсах ЦНС – динитрофенол, амфетамины, аминорекс. Однако развитие на фоне их применения угрожающих жизни осложнений и лекарственной зависимости (амфетамины) послужили причиной изъятия этих средств с рынка. Другие адренергические препараты: фентермин, мазиндол, фенилпропаноламин – хотя и повышают эффективность немедикаментозной терапии, приводят к уменьшению массы тела на 3–8% по сравнению с плацебо, из-за серьезных побочных эффектов также в настоящее время длительно не применяются для похудения.

Вторая группа лекарственных средств центрального действия – серотонинергические препараты, усиливающие высвобождение серотонина и тормозящие его обратный захват в синапсах нервных окончаний гипоталамуса. К этой группе препаратов относятся фенфлурамин и его D-изомер дексфенфлурамин, широко применявшиеся во многих странах мира до 1997 г. Применение фенфлурамина и дексфенфлурамина способствовало повышению чувства насыщения, уменьшению количества потребляемой пищи и эффективному уменьшению массы тела. Однако по мере применения этих препаратов появилось много сообщений о том, что прием дексфенфлурамина приводил к серьезным побочным эффектам: к первичной легочной гипертензии, а при сочетанном применении фенфлурамина с фентермином – к повреждениям клапанов сердца. В этой связи фенфлурамин и дексфенфлурамин были изъяты с рынка. Другие представители серотонинергических препаратов – флуоксетин и

серталин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – обладают слабой активностью в отношении снижения массы тела даже в дозах, превышающих обычно применяемые для лечения депрессии. Тем не менее показана эффективность применения флуоксетина у больных ожирением и депрессией, но длительный прием препарата (12 мес), как правило, не предотвращает нарастания массы тела.

Современные препараты для лечения ожирения согласно требованиям Food Drug Administration (FDA) должны иметь:

- открытый механизм действия;
- доказанную клиническую эффективность применения в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в течение 1 года и открытых или двойных слепых в течение 2 лет исследованиях;
- преходящие, слабые побочные эффекты;
- а также:
- обладать хорошей переносимостью, безопасностью;
- не вызывать зависимости;
- оказывать положительное воздействие на сопутствующие ожирению нарушения метаболизма и течение ассоциированных заболеваний.

Уменьшение массы тела при применении фармакопрепаратов должно превышать эффект плацебо не менее чем на 5%.

В настоящее время для длительного лечения ожирения в Европе (в России в том числе) применяются два препарата: препарат центрального действия “Сибутрамин” и периферического действия “Орлистат”. Сибутрамин разрешен для непрерывного применения в течение года, орлистат – в течение 2 лет.

Сибутрамин является препаратом центрального действия нового поколения. По механизму действия он отличается от других препаратов центрального действия тем, что не влияет на допаминергическую систему и не усиливает секрецию серотонина нейронами ЦНС. Вследствие этого препарат не вызывает лекарственной зависимости, развития легочной гипертензии и клапанных пороков сердца.

Фармакологическое действие препарата заключается в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС. Вследствие такого двойного механизма действия сибутрамин оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса – усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи, включая перекусы, снимает пищевую зависимость, т.е. способствует нормализации пищевого поведения. Препарат также увеличивает расход энергии, усиливая термогенез, уменьшает снижение скорости метаболизма, происходящее на фоне похудения, тем самым помогая удержанию достигнутой массы тела.

Исследования показали дозозависимый эффект препарата на снижение массы тела в дозах от 1 до 30 мг/сут. Оптимальными дозами сибутрамина, которые вызывают значимое снижение массы тела с хорошей переносимостью и безопасностью, являются 10 и 15 мг. В клинических исследованиях было показано, что применение сибутрамина в сочетании с гипокалорийной диетой и изменением образа жизни позволяет добиться более значительной потери массы

тела и более эффективно по сравнению с плацебо удерживать достигнутые результаты лечения. Так, в крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях эффективности препарата в течение года клинически значимое уменьшение массы тела на 5% и более от исходного было достигнуто у 82% пациентов с ожирением. В исследовании, проведенном в 12 центрах первичной медицинской помощи Великобритании в течение 12 мес, на фоне применения 10 мг/сут сибутрамина снижение массы тела в среднем составило 10,2 кг, на фоне 15 мг/сут – 10,5 кг, при применении плацебо – 8,3 кг. В итоге при суточной дозе 10 мг сибутрамина 5% снижения массы тела достигли 40% пациентов, при 15 мг – 57%, на фоне плацебо – лишь 20% больных. В среднем в группах применения сибутрамина снижение массы тела составило 7,7 кг и удерживалось в течение года.

Результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования клинической эффективности применения сибутрамина с целью снижения и поддержания массы тела в течение 2 лет (STORM), в котором участвовало 605 больных в возрасте от 17 до 65 лет с индексом массы тела (ИМТ) 30–45 кг/м², показали: клинически значимого уменьшения массы тела (5% и более) в группе применения сибутрамина смогли достичь 93% исследуемых, в том числе 54% пациентов похудели более чем на 10%; удержать на 80% и более достигнутую разницу в массе тела смогли 43% пациентов, получавших сибутрамин, и только 16% – на фоне плацебо. В среднем снижение массы тела за период наблюдения в группе применения сибутрамина составило 10,2 кг; плацебо – 4,7 кг [9].

Выбор лекарственного препарата у пациентов с высоким риском развития ССЗ и СД2 определяется необходимостью одновременного воздействия как на массу тела, так и на сердечно-сосудистые факторы риска. Предпочтение отдается препаратам, которые наряду с влиянием на массу тела оказывают благоприятное воздействие на показатели нарушенного метаболизма и факторы риска СД2 и ССЗ.

В исследованиях эффективности сибутрамина было показано, что применение сибутрамина сопровождалось не только снижением массы тела, но и улучшением липидного спектра крови, показателей гликемии, мочевой кислоты. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали благоприятный эффект препарата на уровни триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Так, в частности, в исследовании STORM отмечено снижение уровня ТГ на 20% и повышение ХС ЛПВП на 21%.

В многоцентровом исследовании, охватившем 195 тучных пациентов (ИМТ 30–40 кг/м²) с высоким риском развития гипертрофии левого желудочка, было показано, что применение сибутрамина в сочетании с низкокалорийной диетой приводило к уменьшению массы миокарда левого желудочка, которое коррелировало со снижением массы тела [10] (рис. 2).

Проведенный метаанализ 18 плацебо-контролируемых исследований по применению сибутрамина длительностью 2 мес и более с использованием Фремингемской системы оценки риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) показал статистически значимую корреляцию между снижением массы тела на фоне лечения сибутрамином и уменьшением абсолютного риска развития

ИБС.

Для больных ожирением и СД2 наиболее эффективная доза сибутрамина 15 мг. Как показали результаты проведенного в США исследования у данной категории больных, 5% снижения массы тела достигли 33%; на 10% и более похудели 8% пациентов из группы сибутрамина, а из группы плацебо – ни один больной. В среднем снижение массы тела на фоне применения сибутрамина составило 4,3 кг, а на фоне плацебо – только 0,3 кг. При этом снижение массы тела в группе пациентов с СД2, получавших сибутрамин, сопровождалось улучшением показателей гликемии. Наиболее значимое улучшение метаболизма глюкозы наблюдалось у больных, снизивших массу тела на 10%.

В ряде исследований показано, что снижение массы тела при лечении сибутрамином происходит преимущественно за счет жировой ткани, особенно в абдоминально-висцеральной области.

Применение сибутрамина в клинической практике показало, что уменьшение массы тела за 1 и 3 мес лечения может служить предиктором эффективности долгосрочного лечения препаратом. Потеря массы тела более 4 кг за 3 мес лечения является предиктором эффективного лечения сибутрамином: 88% больных за период лечения достигают более 5% снижения массы тела, тогда как среди снизивших массу тела менее чем на 4 кг такого уровня снижения массы тела достигают лишь 18% больных. Раннее снижение массы тела на фоне лечения сибутрамином предполагает и его длительное удержание.

Однако у больных с осложненным ожирением, особенно с СД2, уменьшение массы тела происходит медленнее, чем у больных с неосложненным ожирением, поэтому они достигают максимального снижения массы тела за более длительный срок. Лечение сибутрамином таких больных может продолжаться и при незначительном снижении массы тела, если таковое сопровождается положительной динамикой со стороны углеводного и/или липидного обмена.

Влияние сибутрамина на симпатическую нервную систему долгое время вызывало опасения в смысле возможности длительного применения препарата у больных ожирением и особенно с артериальной гипертензией. Из-за механизма своего действия может вызывать умеренное дозозависимое повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления. В исследованиях было показано, что в группах, принимавших препарат, было отмечено повышение уровней САД (на 0,3–2,7 мм рт. ст.) и ДАД (на 1,6–3,4 мм рт. ст.) и частоты сердечных сокращений на 2–5 уд/мин. Однако в большинстве случаев при уменьшении массы тела на фоне приема сибутрамина наблюдалось снижение показателей АД, хотя и менее выраженное по сравнению с больными, похудевшими на немедикаментозной терапии.

Однако недавно проведенное уточнение данных плацебо-контролируемых исследований с использованием сибутрамина показало, что гипертензия не является частым побочным действием препарата (<1,5%) и в целом изменение артериального давления при применении сибутрамина у пациентов без артериальной гипертензии и у пациентов с хорошо контролируемой артериальной гипертензией сравнимо с таковым в группе плацебо.

Более того, недавние исследования свидетельствуют о том, что сибутрамин может оказывать “клонидин-подобный” симпатолитический эффект, возможно,

опосредованный через стимуляцию центральных пресинаптических α_2 -адренорецепторов, и снижать АД у больных артериальной гипертензией [11] (рис. 3).

Наблюдаемое же при лечении сибутрамином увеличение частоты сердечных сокращений является следствием периферического эффекта блокады переносчика нейротрансмиттера норадреналина.

Тем не менее при применении сибутрамина рекомендуется проведение мониторинга уровня АД и частоты сердечных сокращений: каждые 2 нед в течение первых 3 мес лечения, ежемесячно последующие 3 мес и ежеквартально на протяжении следующих 6 мес лечения. Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией или коронарной болезнью сердца сибутрамин не назначается.

С февраля 2003 г. для оценки влияния снижения массы тела при применении сибутрамина на частоту приступов стенокардии, нарушений мозгового кровообращения и смертность от ССЗ у больных ожирением и высоким риском сердечно-сосудистых событий стартовало исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial). Исследование проводится в 300 центрах 17 стран мира, и в него будут включены 9000 пациентов. Это первое столь длительное исследование влияния снижения массы тела, индуцированное сибутрамином, у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и ССЗ на сердечно-сосудистые события.

На сегодняшний день данные исследований и опыт, накопленный при применении сибутрамина в клинической практике, показали, что применение препарата в сочетании с изменением образа жизни в значительной степени повышает эффективность немедикаментозной терапии в достижении клинически значимого снижения массы тела и его последующего удержания, а также улучшении гликемического контроля и липидного профиля (особенно показателей триглицеридов и ХС ЛПВП).

Орлистат – препарат периферического действия, оказывающий терапевтическое воздействие в пределах ЖКТ и не обладающий системными эффектами. Орлистат является специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз. Препарат ковалентно связывается с активным центром фермента, инактивируя его. Это препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% жиров, поступающих с пищей, создавая тем самым дефицит энергии и способствует снижению массы тела. Одновременно орлистат уменьшает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, что снижает растворимость и последующее всасывание ХС, способствуя снижению гиперхолестеринемии.

В трех крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях влияния орлистата на снижение массы тела и предотвращение ее нарастания было показано, что в течение первого года лечения ее применение орлистата сопровождалось снижением массы тела в среднем на 10,3 кг, на фоне плацебо – на 6,1 кг. В течение второго года лечения снижение массы тела на 10% и более сохранялось у 18–34% больных, получавших орлистат, против 6–17,5% группы плацебо. В других рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях

эффективности применения орлистата также отмечено достоверно большее снижение массы тела на фоне применения орлистата (9,2%) по сравнению с плацебо (5,8%). При применении орлистата уменьшение массы тела в диапазоне от более 5% до более 10% от исходного отмечено у 69,6 и 42,1% больных соответственно; в группе плацебо – у 51,9 и 22,7% пациентов. Причем более интенсивное снижение массы тела на фоне лечения орлистатом сопровождалось уменьшением факторов риска ССЗ, таких как гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, а также уменьшением массы висцеральной жировой ткани [12]. В исследовании M. Davidson и соавт. показано, что орлистат эффективнее, чем плацебо, предотвращает увеличение массы тела после похудения. В течение второго года лечения увеличение массы тела на фоне приема орлистата, наблюдавшееся у 35,2% пациентов, составило в среднем 3,2 кг, тогда как в группе плацебо – у 63,4% больных и в среднем составило 5,6 кг.

В рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности орлистата, проведенном в 17 Центрах первой помощи в США (796 больных с ИМТ 30–44), также зафиксировано более значимое по сравнению с плацебо снижение массы тела в течение первого и второго года лечения орлистатом. За первый год лечения в группе орлистата снижения массы тела на 5% и более достигли 50,5% больных в сравнении с 30,7% в группе плацебо. После второго года потеря массы тела, равная 5% и более, сохранялась у 34% получавших орлистат и у 24% принимавших плацебо. Помимо снижения массы тела в этих исследованиях было выявлено достоверное улучшение показателей липидного и углеводного обмена, снижение уровней САД и ДАД (на 10,6 и 8,4 мм рт. ст. соответственно), а также ХС ЛПНП (на 13,7%) [13]. Таким образом, показано достоверное влияние орлистата на ассоциированные с ожирением факторы риска. Причем доказано, что улучшение показателей липидного обмена (общего ХС и ХС ЛПНП) на фоне лечения орлистатом обусловлено не только снижением массы тела, но и являлось результатом способности препарата нарушать всасывание липидов. Было также показано, что назначение орлистата лицам, снизившим массу тела на фоне гипокалорийной диеты, предотвращало нарастание массы тела, а также уменьшало прогрессирование нарушений углеводного обмена.

Рис. 1. Регуляция пищевого поведения (по P.Kopelman, 2004).

Стимуляция орексигенных путей ведет к увеличению поглощения пищи; стимуляция анорексигенных – к прекращению приема пищи. Сплошная линия – стимулирующие, прерывистая – подавляющие воздействия. НPY – нейропептид Y; АГПП – Agouti-подобный пептид; ПОМК – проопиомеланокортин; ПYY – пептид YY; Y21, Y2R – постсинаптические НPY рецепторы; КАРТ – кокаин-амфетаминрегулирующий транскрипт; МК3R, МК4R – меланокортиновые рецепторы 3 и 4; МКГ – меланокортин; ГПП-1 – глюкагон-подобный пептид.

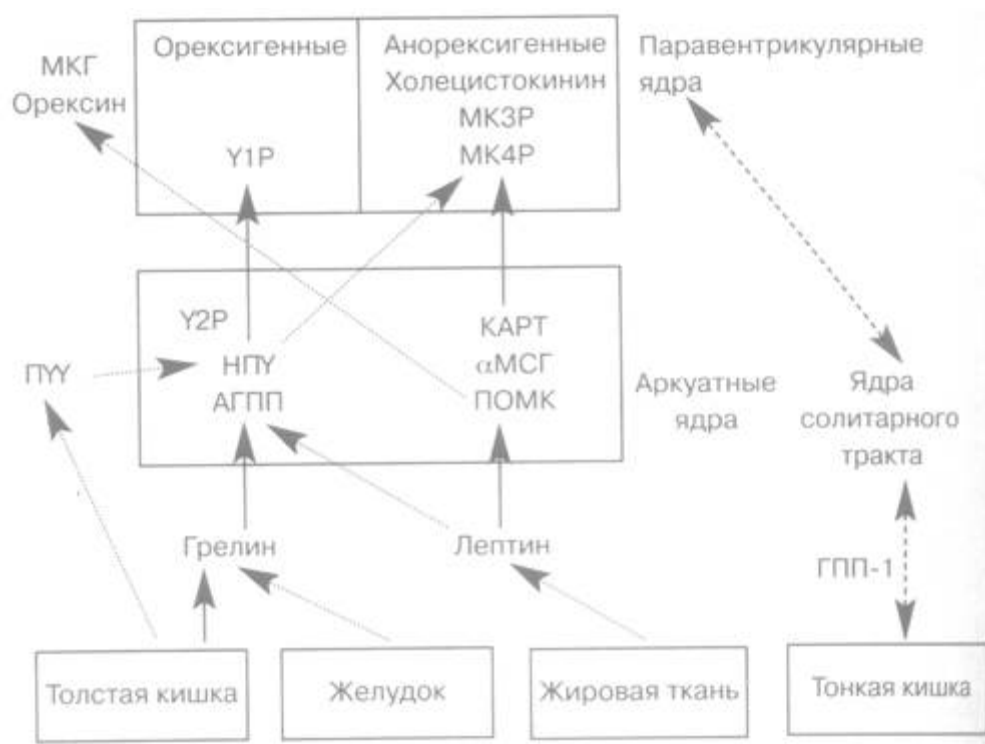


Рис. 2. Уменьшение массы миокарда левого желудочка на фоне терапии сибутрамином.

Уменьшение ГЛЖ и индекса массы миокарда левого желудочка при терапии сибутрамином

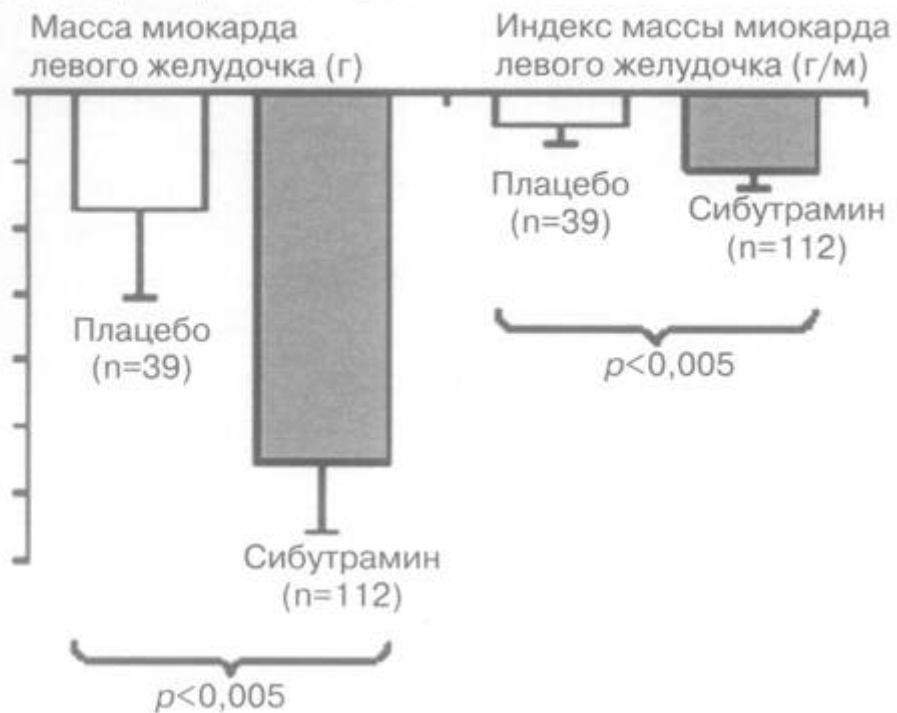


Рис. 3. Динамика САД и ДАД на фоне терапии сибутрамином. Изменения САД и ДАД при терапии сибутрамином. Исследования ВОЗ/МОАГ классификация АГ IV

Изменения САД и ДАД при терапии сибутрамином

Исследования IV формы
ВОЗ/МОАГ классификация АГ

----- II стадия АГ (n=370): 160–179/100–109 мм рт. ст.
———— I стадия АГ (n=1237): 140–159/90–99 мм рт. ст.
———— норма (n=1844): <140–90 мм рт. ст.

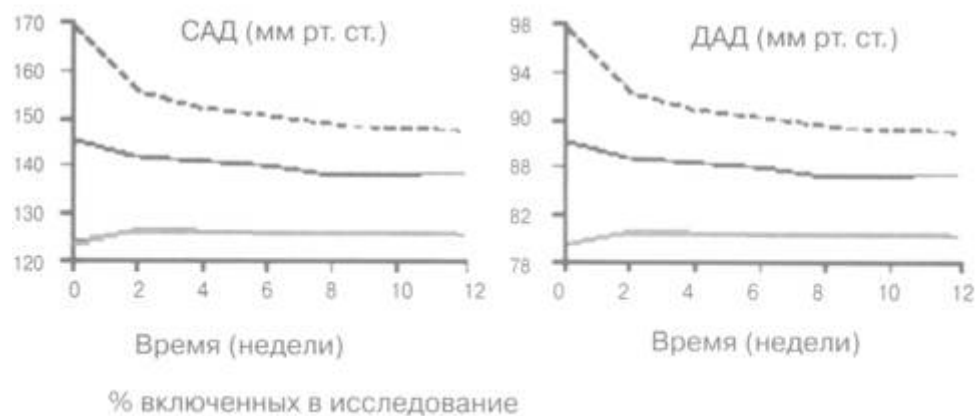


Рис. 4. Алгоритм лечения ожирения.



Выявлен дозозависимый эффект действия препарата. Оптимальной является доза 360 мг в день. Орлистат принимают трижды в день по 120 мг во время еды или в течение 1 ч после нее.

Побочные действия орлистата ограничиваются симптомами со стороны ЖКТ, которые по сути являются проявлениями механизма действия препарата: маслянистые выделения из заднего прохода, жирный стул, учащение дефекации, позывы на дефекацию, метеоризм. Обычно эти побочные действия слабо выражены и возникают на ранних этапах лечения. Они непосредственно связаны с избыточным содержанием жира в пище. При длительном приеме препарата имеется потенциальная возможность нарушения всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и β-каротина. Хотя в публикациях по исследованию динамики содержания витаминов в крови в процессе лечения орлистатом не отмечено уменьшения их уровней ниже нормальных значений, все же в ряде случаев рекомендуется прием поливитаминов во время терапии орлистатом.

Поскольку сибутрамин и орлистат имеют различный механизм действия, закономерен вопрос о влиянии одновременного приема этих препаратов на динамику массы тела. В исследовании T.Wadden пациенты, получавшие в течение года сибутрамин и снизившие массу тела на 11,6%, были рандомизированы: одной группе пациентов, продолжавшей принимать сибутрамин, был назначен орлистат, а другой – плацебо в течение 16 нед. В исследовании не было показано более высокой эффективности комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией [14]. Однако следует иметь в виду, что больные начали получать комбинированную терапию, уже снизив массу тела на 11,6%. Несомненно, требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Показания к назначению фармакотерапии ожирения:

ИМТ \geq 30 кг/м² или ИМТ $>$ 27 кг/м² с абдоминальным ожирением при:

- снижении массы тела менее чем на 5% от исходной в течение 3 мес немедикаментозного лечения;
- длительном анамнезе ожирения с большим количеством неудачных попыток по снижению массы тела и его удержанию;
- наследственной предрасположенности к СД2, ССЗ;
- наличия факторов риска и/или ассоциированных заболеваний (дислипидемия, гиперинсулинемия, СД2, артериальная гипертензия и т. д.).

По рекомендации Национального института здоровья США в случае снижения массы тела на фоне фармакотерапии в течение первого месяца лечения менее 2 кг препарат отменяется или заменяется другим.

Некомпенсированные психические и тяжелые соматические заболевания, а также беременность и лактация являются временными противопоказаниями для назначения медикаментозного лечения. Фармакотерапия не назначается пациентам моложе 16 и старше 65 лет, поскольку в этих возрастных категориях больных не проводились исследования по безопасности ее применения.

Однако в настоящее время чрезвычайно актуальным является вопрос о рассмотрении возможностей применения фармакотерапии для лечения детей и подростков. Это связано с тем, что практически во всех странах мира растет число детей и подростков с ожирением. В Европе уже более 80 млн детей и подростков имеют избыточную массу тела или ожирение. В Российской Федерации 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей, проживающих в городах, имеют ожирение [15]. У 75% детей ожирение сохраняется во взрослом периоде жизни. Наряду с увеличением распространенности ожирения у детей наблюдается рост раннего развития СД2 – заболевания, которое до недавнего времени практически не диагностировалось в этой возрастной категории. Дети и подростки с ожирением имеют также высокий риск развития дислипидемии, артериальной гипертензии, синдрома ночных апноэ, заболеваний опорно-двигательного аппарата. Поэтому снижение массы тела у детей с ожирением имеет важное профилактическое значение.

Лечение ожирения у детей и подростков – сложная задача, изменение образа жизни во многих случаях не приводит к клинически значимому снижению массы тела, особенно у подростков. По данным экспертов, не более чем 4–5% детей могут достичь существенного снижения массы тела без фармакологической

поддержки. Поэтому в последние годы были проведены и продолжают проводиться исследования эффективности и безопасности применения фармакопрепаратов в этой возрастной группе.

Так, в исследовании R.Bercowitz и соавт. было показано, что применение сибутрамина в сочетании с поведенческой терапией у подростков в возрасте 13–17 лет с ИМТ от 32 до 44 кг/м² в течение 6 мес привело к снижению массы тела в среднем на 7,8 кг; 3,2 кг – на фоне плацебо. Снижение ИМТ на 10% было достигнуто у 40% подростков, получавших сибутрамин в сочетании с изменением образа жизни, и у 15% на фоне плацебо [16]. Препарат существенно помогал подросткам формировать здоровый стереотип пищевого поведения. В течение последующих 6 мес после прекращения приема сибутрамина все исследуемые сумели сохранить достигнутую в процессе лечения массу тела. J.-P.Chanoine сообщил о результатах исследований по применению орлистата для лечения ожирения у подростков. Было показано, что снижения массы тела на 5% и более смогли достичь 26,5% пациентов, получавших орлистат, и 15,7% – плацебо; втрое больше подростков, получавших орлистат, смогли достичь снижения массы тела на 10% по сравнению с плацебо (13,3 и 4,5% соответственно) [17]. Снижение массы тела на фоне приема орлистата сопровождалось также снижением уровней ХС ЛПНП, инсулина и глюкозы натощак, снижением инсулинорезистентности.

Лечение пациентов с ожирением, как правило, начинается с изменения питания и увеличения физической активности, изменения образа жизни. В тех случаях, когда немедикаментозная терапия в течение 12 нед не приводит к снижению массы тела на 5–10% от исходной или не достигается потеря массы тела по крайней мере на 0,5 кг в 1 неделю на протяжении 6 мес, назначается фармакотерапия. При эффективном похудении или удержании достигнутой массы тела фармакотерапия продолжается до тех пор, пока она эффективна, хорошо переносится и безопасна.

В настоящее время выработана определенная последовательность в лечении ожирения и предложен алгоритм комбинированной терапии избыточной массы тела и ожирения (рис. 4).

Однако в каждом отдельном случае схему и последовательность лечения назначает врач. Определяющим обстоятельством в выборе тактики лечения пациента является степень ожирения, его тип и наличие факторов риска или развившихся ассоциированных заболеваний. Диагностика ожирения и его степень определяются по ИМТ, который является и показателем относительного риска развития сопряженных с ожирением заболеваний. Характер распределения жира или тип ожирения оценивается по показателям окружности талии и соотношения окружности талии к окружности бедер и позволяет выделить больных с абдоминальным типом ожирения, имеющих высокий риск развития СД2 и ССЗ, метаболического синдрома. Поскольку имеющиеся у пациентов метаболические нарушения во многом определяют категорию риска и особенности терапии (выбор тактики лечения, индивидуального рациона питания, характера физических нагрузок и медикаментозной терапии), проводится стратификация индивидуальных факторов сердечно-сосудистого риска в соответствии с классификацией, предложенной Национальным

институтом

здоровья

США.

Индивидуальные цели лечения (величина и темпы снижения массы тела), вид, последовательность и схема лечения устанавливаются после всестороннего обследования больного, определения степени риска развития сопряженных заболеваний, тщательного анализа пищевого поведения, особенностей образа жизни и физической активности.

Снижение массы тела у пациентов на фоне немедикаментозного лечения или комбинированного индивидуально, но обычно составляет в среднем 10% от исходной. Известно, что по мере снижения массы тела в организме происходят процессы, противодействующие снижению массы тела и способствующие развитию рецидивов заболевания.

Поэтому несмотря на определенные успехи в лечении ожирения, приоритетным является разработка новых средств, воздействующих на многообразные нарушения в системе регуляции энергетического обмена и позволяющие не только снизить массу тела, но и противодействующих развитию рецидивов заболевания.



/media/consilium/04_09/669.shtml :: Wednesday, 19-Jan-2005 22:19:38 MSK

© Издательство Media Medica, 2000. Почта :: [редакция](#), [webmaster](#)