

Эффективность и безопасность препаратов для лечения ожирения у детей и подростков: систематический обзор и метаанализ

Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: systematic review and meta-analysis

Viner R.M., Hsia Y., Tomsic T., Wong I.C.

Obes Rev 2010; 11(8): 593–602

В ответ на наблюдающуюся в последние десятилетия глобальную эпидемию детского ожирения в значительной степени увеличилась частота назначения препаратов для снижения массы тела детям и подросткам. Так, в Великобритании за период с 1998 по 2007 гг. этот показатель увеличился в 15 раз. Несмотря на это, литературные данные по применению препаратов для лечения ожирения у детей и подростков весьма ограничены.

В систематический обзор и метаанализ было включено 6 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований длительностью не менее 6 месяцев по применению сибутрамина (4 исследования, 686 пациентов) или орлистата (2 исследования, 573 пациента) у детей и подростков (возраст <20 лет) с первичным ожирением. Результаты проведенного метаанализа показали, что оба препарата — сибутрамин и орлистат — в комбинации с мероприятиями по модификации образа жизни приводили к значимо большему снижению индекса массы тела (ИМТ) по сравнению с плацебо. Снижение ИМТ на фоне применения сибутрамина в течение 6–12 месяцев составило 2,2 единицы, а на фоне применения орлистата — 0,83 единицы. Снижение ИМТ на фоне приема сибутрамина соответствовало (для популяций США и Великобритании) 0,63 стандартным отклонениям (SD), что является клинически значимым, поскольку, по данным недавних продольных эпидемиологических исследований, каждое дополнительное SD ИМТ в возрасте 13 лет увеличивает риск развития нефатальных сердечно-сосудистых событий на 11–17%, а фатальных — на 23–24%. Применение сибутрамина, кроме того, было ассоциировано с повышением доли пациентов, достигших $\geq 10\%$ снижения ИМТ, до 40%, уменьшением окружности талии в среднем на 5,8 см и значимыми улучшениями липидного профиля (снижением уровня триглицеридов и повышением уровня ХС ЛПВП). Анализ чувствительности показал, что добавление мероприятий по модификации образа жизни к терапии сибутрамином приводит к минимальному (0,2 единицы) дополнительному снижению ИМТ, а более длительное лечение препаратом (12 мес) увеличивает снижение ИМТ в среднем на 0,6 единиц. Побочные эффекты терапии сибутрамином включали небольшое, но значимое повышение систолического (на 1,4 мм рт. ст.) и диастолического (на 1,7 мм рт. ст.) АД и пульса (на 4,7 в сек.), а также сухость во рту.

Эффект терапии орлистатом оказался менее выраженным и соответствовал погранично клинически значимому снижению ИМТ на 0,24 SD, значимых изменений метаболических показателей

выявлено не было. Применение орлистата было ассоциировано с примерно 50% повышением частоты «малых» желудочно-кишечных побочных эффектов, таких как маслянистые выделения из прямой кишки, и 8–17% повышением частоты «больших» желудочно-кишечных побочных эффектов, таких как метеоризм и императивные позывы на дефекацию.

Результаты настоящего исследования сопоставимы с данными недавних метаанализов L. McGovern с соавт. и Oude Luttikhuis с соавт., продемонстрировавшими сходные значения снижения ИМТ на фоне применения сибутрамина или орлистата у детей и подростков. Согласно данным метаанализов, терапия сибутрамином или орлистатом в течение 12 месяцев у взрослых приводит к снижению массы тела не более, чем на 3–4 кг. С другой стороны, снижение массы тела, соответствующее потере 2,2 единиц ИМТ на фоне приема сибутрамина у подростков в возрасте 14–15 лет и ростом 50 перцентилей, составляет приблизительно 6 кг как для девочек, так и для мальчиков. Соответствующий показатель для терапии орлистатом составляет 2,3 кг. Эти данные позволяют предположить, что терапия сибутрамином обладает большей эффективностью среди подростков, по сравнению со взрослыми. Предположительно, это может быть обусловлено как артефактом, возникшим из-за недостаточности данных по подросткам, так и более эффективным подавлением аппетита под действием сибутрамина у подростков вследствие наличия у них физиологической незрелости гипоталамических систем, участвующих в регуляции пищевого поведения.

В отличие от данных метаанализов среди взрослых, в настоящем исследовании на фоне приема орлистата у детей и подростков не было продемонстрировано каких-либо значимых улучшений показателей липидного спектра крови, что может объясняться небольшим снижением ИМТ или малым количеством исследований, включенных в анализ.

Профиль безопасности сибутрамина и орлистата среди детей и подростков, по данным настоящего метаанализа, оказался сходным с таковым среди взрослых пациентов. В частности, это относится к повышению уровня АД и пульса, продемонстрированного на фоне приема сибутрамина. Следует отметить, что даже небольшое увеличение АД оказывает негативное влияние на величину сердечно-сосудистого риска в долгосрочной перспективе, особенно в группах повышенного риска, к которым относятся подростки с ожирением. В то же время, клиническая значимость небольшого по-

вышения уровня АД в течение короткого периода терапии остается неясной, особенно в сравнении с благоприятным воздействием эффективного снижения массы тела на сердечно-сосудистый риск. Безопасность долгосрочного применения

анорексигенных препаратов у детей и подростков не установлена. Для оценки эффективности и безопасности длительного применения сибутрамина в данных возрастных категориях требуются дальнейшие исследования.

Взаимосвязи между полом, возрастом и окружностью талии

Associations between gender, age and waist circumference

Stevens J., Katz E.G., Huxley R.R.

Eur J Clin Nutr 2010; 64(1): 6–15

Несмотря на доказанное значение характера распределения жировой ткани как предиктора развития целого ряда заболеваний, ассоциированных с ожирением, в настоящее время отсутствуют общепринятые пограничные точки для определения нормальных значений окружности талии (ОТ), и, как правило, не производится поправок на возраст. В декабре 2008 года ВОЗ было проведено совещание для обсуждения отрезных точек ОТ, причем одним из основополагающих аспектов в решении данной задачи являлось влияние на ОТ пола и возраста. Поскольку факторами, определяющими величину ОТ, являются масса и композиционный состав тела, авторы настоящей работы провели обобщенную оценку взаимосвязи данных показателей с полом и возрастом, а также анализ ассоциации характеристик композиционного состава тела с уровнями половых гормонов, количеством родов в анамнезе и менопаузой.

Одним из наиболее распространенных методов диагностики избыточной массы тела и ожирения является расчет индекса массы тела (ИМТ). Данный показатель не разграничивает массу жировой и мышечной ткани, однако в высокой степени ассоциирован с ними. В этой связи изменение ИМТ во времени отражает физиологический эффект старения. Обобщив результаты ряда продольных эпидемиологических исследований в различных этнических и возрастных когортах, авторы сделали вывод о том, что у молодых людей ИМТ имеет тенденцию к увеличению с возрастом, которая снижается или изменяет свое направление в старших возрастных группах. Величина прибавки ИМТ во времени различается в зависимости от пола и расовой принадлежности. Возраст, в котором происходит изменение направления тенденции ИМТ, определяется изучаемой популяцией. Так, в японской когорте снижение ИМТ отмечается в среднем после 60 лет, а в биэтнической американской прибавка ИМТ продолжается вплоть до 70-летнего возраста.

Одним из основополагающих факторов, определяющих композиционный состав тела, является половая принадлежность. Взрослые мужчины имеют большую тощую массу, по сравнению со взрослыми женщинами, и меньшее содержание жира в орга-

низме (12–20% по сравнению с 20–30%). Несмотря на то, что у людей обоего пола с возрастом происходит снижение мышечной массы, мужчины, как правило, теряют ее в большей степени, чем женщины. Так, по данным перекрестного исследования в популяциях европеоидов и афроамериканцев, проведенного D. Gallagher с соавт., общее снижение массы мышечной ткани в течение пятидесяти лет жизни составляет 10,8% у женщин и 14,7% у мужчин. Масса жировой ткани, напротив, с возрастом имеет тенденцию к увеличению. Возрастные изменения композиционного состава тела могут приводить к развитию саркопении — прогрессирующего процесса, характеризующегося значительным (более 2 SD от среднего значения в молодой популяции) снижением массы скелетной мышечной ткани и развитием мышечной слабости, что приводит к ограничению подвижности и недееспособности. Одним из вариантов саркопении является так называемое саркопеническое ожирение, развивающееся обычно в пожилом возрасте, являющееся предметом активных исследований.

Помимо изменения общей массы жировой ткани, процесс старения ассоциирован с существенным перераспределением жира в организме: начиная со среднего возраста и вплоть до 9-го десятилетия жизни происходит перераспределение жира из подкожных жировых депо в висцеральные. Кроме того, с возрастом отмечается отложение жира вне жировой ткани (в мышцах, печени, и т.п.). Исследования показали, что по сравнению с европеоидами, популяции Китая и Южной Азии характеризуются большим количеством висцерального жира и жировой ткани в целом при одинаковых значениях ОТ. Это ведет к заниженной оценке количества висцерального жира у азиатов, по сравнению с европеоидами. Так, при ОТ 90 см для мужчин и 80 см для женщин, недооценка данного показателя составляет 12–24% для китайцев и 14–19% для южноазиатов.

Мужское старение сопровождается снижением уровней общего и биоактивного тестостерона, что, по данным продольных исследований, ассоциировано с увеличением массы жировой ткани и снижением мышечной массы, повышением ИМТ,