

# Клиническая, метаболическая и гормональная эффективность применения Орлистата у пациентов с метаболическим синдромом

Е.В. Ершова, Г.С. Колесникова, С.А. Бутрова

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

Ожирение и связанные с ним метаболические нарушения являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводят к развитию целого ряда тяжелых заболеваний. Наиболее значимыми из них являются сахарный диабет типа 2 (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Согласно прогнозам, к 2025 г. от ожирения будут страдать уже 40% мужчин и 50% женщин, а СД2 предположительно будут иметь более 300 млн. человек. Учитывая катастрофический рост распространенности ожирения и тяжелых ассоциированных с ним заболеваний, чрезвычайно актуальным является поиск путей профилактики, позволяющей уменьшить риск развития СД-2 и ССЗ, существенно повлиять на сроки их манифестации и способствующей их более благоприятному течению.

Риск развития сопутствующих ожирению заболеваний повышается по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) и ассоциируется преимущественно с абдоминально-висцеральным типом ожирения, который является независимым от степени ожирения фактором риска развития СД2 и ССЗ. Сочетание гормонально-метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза, у больных с абдоминальным ожирением объединены понятием «метаболический синдром» (МС). Ключевым звеном патогенеза МС является инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия. Частота и выраженность ИР возрастают при увеличении общей жировой массы тела, особенно в висцеральной области. Поэтому центральное место в комплексном лечении ожирения должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира и связанных с ним факторов риска.

В основе лечения ожирения лежит изменение стереотипа питания в сочетании с увеличением физической активности. Однако далеко не всем пациентам удается изменить годами сложившиеся, прочно укоренившиеся привычки в питании и образе жизни, достичь положительных результатов лечения. Этим и продик-

тована необходимость включения фармакопрепаратов в комплексное лечение ожирения.

В настоящее время препаратом выбора в лечении больных с осложненным ожирением является Орлистат (Ксеникал, фирма Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария) — препарат периферического действия, оказывающий терапевтическое воздействие в пределах ЖКТ и не обладающий системными эффектами. Орлистат является ингибитором желудочно-кишечных липаз — ковалентно связываясь с активным центром фермента и инактивируя его, он препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% жиров, поступающих с пищей. Одновременно Орлистат снижает концентрацию свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, что снижает растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя снижению гиперхолестеринемии.

В настоящем исследовании проведено изучение клинической, метаболической и гормональной эффективности Орлистата у пациентов с осложненным ожирением.

## Материалы и методы исследования

В открытое неконтролируемое несравнительное нерандомизированное исследование длительностью 6 мес. было включено 40 пациентов (4 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 21 года до 50 лет (средний возраст  $38,4 \pm 9,0$  лет) с абдоминальным ожирением (ИМТ  $35,3 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup>, ОТ  $101,7 \pm 9,8$  см, ОТ/ОБ  $0,9 \pm 0,1$ ). Систолическое артериальное давление (САД) в целом по группе составляло в среднем  $127,4 \pm 20,1$  мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) —  $79,8 \pm 13,4$  мм рт. ст. 22 пациента (55%) страдали мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ).

Критерием включения в исследование было наличие дислипидемии (общий холестерин (ХС)  $\geq 5,6$  ммоль/л и/или триглицериды (ТГ)  $\geq 2,2$  ммоль/л).

В исследование не включались пациенты, имевшие булимию, тяжелую или вторичную АГ, заболевания ЖКТ, СД2 с медикаментозной терапией, тяжелые соматические и психические заболевания.

В ходе исследования проводили антропометрические измерения (масса тела, рост, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ); в сыворотке крови, взятой натощак после 14-часового голодания, определяли уровни липидов

(ХС, ТГ, ЛПВП и ЛПНП), глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы (на биохимическом анализаторе «Spectrum II» фирмы Abbot, США), лептина (иммуноферментным методом с помощью набора фирмы DSL ACTIVE™, США); инсулина (ИРИ) (радиоиммунным методом набором фирмы Labodia, Швейцария). ИР оценивалась с помощью гомеостатической модели определения, или критерия НОМА: инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)  $\times$  глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) : 22,5. Для определения содержания жировой и тощей массы в организме проводили рентгеновскую денситометрию по программе «Total body» денситометром «Expert» фирмы «Luna», США (зав. отделением функциональной диагностики ЭНЦ РАМН — д.м.н. В.Я. Игнатков); магнитно-резонансную томографию (МРТ) абдоминальной области для подсчета площади висцеральной жировой ткани (ВЖТ) на уровне L4 на аппарате Magnetom Impact фирмы Siemens, Германия (зав. отделением МРТ ЭНЦ РАМН — д.м.н. А.В. Воронцов).

Диагностика МС проводилась согласно рекомендациям комитета экспертов Национальной образовательной программы по холестерину — The National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (АТРИИ). Диагноз МС ставился при наличии 3 и более из перечисленных признаков:

- абдоминальное ожирение (ОТ > 102 см у мужчин, > 88 см у женщин);
- триглицериды  $\geq 1,7$  ммоль/л;
- ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин, < 1,3 ммоль/л у женщин;
- артериальная гипертензия (АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст.);
- глюкоза натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л.

Оценка показателей липидов проводилась по критериям, рекомендованным Европейской ассоциацией по изучению атеросклероза (2001). Показатели считались нормальными при ХС < 5,2 ммоль/л, ЛПНП < 3,9 ммоль/л, ЛПВП > 1,1 ммоль/л.

Состояние углеводного обмена оценивалось на основании рекомендаций ВОЗ (1998). Нормальной считалась концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак < 6,1 ммоль/л. За нормальные значения были приняты показатели ИРИ натощак < 25 мЕд/мл, лептина < 12 нг/мл, индекса НОМА < 2,77.

Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows 5.5 (StatSoft Inc., 1999). В случае распределения, близкого к нормальному, количественные показатели представлялись в виде средних значений (М)  $\pm$  стандартное отклонение (SD). Все статистические тесты выполнялись для уровня статистической значимости  $p < 0,05$ . Статистическая достоверность изменений параметров эффективности к 6-му месяцу лечения рассчитывалась для количественных переменных с использованием парного t-теста Стьюдента. В случае невыполнения законов нормального распределения парный t-тест Стьюдента заменяли на знаковый критерий Вилкоксона. Статистическая достоверность изменения качественных параметров эффективности оценивалась с помощью критерия Мак-Немара.

Всем пациентам было рекомендовано индивидуальное гипокалорийное питание с содержанием жира не более 30% от калорийности суточного рациона и расширение физической активности. Орлистат назначался по 1 капсуле (120 мг) 3 раза в день с каждым основным приемом пищи в течение 6 мес.

## Результаты

У всех пациентов, включенных в исследование, был диагностирован МС. Через 6 мес. лечения клинически значимого снижения массы тела ( $\geq 5\%$  от исходной) достигли 82,5% пациентов, из них 40% снизили вес на 10% и более. Масса тела снизилась в среднем на

$9,7 \pm 5,5\%$ , ИМТ на  $3,3 \pm 1,8 \text{ кг/м}^2$  ( $p < 0,001$ ). Снижение массы тела сопровождалось уменьшением ОТ в среднем на  $8,1 \pm 4,8$  см (табл. 1).

Улучшение антропометрических показателей сопровождалось изменением композиционного состава тела. Содержание общей массы жировой ткани уменьшилось с  $41,8 \pm 8,3$  до  $35,2 \pm 11,1$  кг, т.е. на 15% ( $p < 0,001$ ), при потере тощей массы менее 2% ( $p < 0,001$ ). Динамика снижения массы жировой ткани в зависимости от степени потери веса представлена на рис. 1. У всех обследованных по данным МРТ абдоминальной области на уровне L4 подтверждено висцеральное ожирение: площадь ВЖТ > 130 см<sup>2</sup> и в среднем составляла  $220,3 \pm 76,7$  см<sup>2</sup>. На фоне снижения массы тела площадь ВЖТ уменьшилась до  $193,3 \pm 87,9$  см<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), что составило 12% (рис. 2).

У 72,5% больных до лечения была выявлена гиперхолестеринемия и у такого же числа пациентов (72,5%) — гипертриглицеридемия, 27,5% больных имели повышенный уровень и ХС и ТГ. Средний уровень ХС исходно составил  $5,9 \pm 0,8$  ммоль/л, ТГ —  $2,3 \pm 0,9$  ммоль/л. Применение препарата сопровождалось снижением уровня ХС на  $0,8 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ТГ — на  $1,0 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), т.е. на 14 и 26% соответственно. После приема Орлистата значительно возросло число пациентов с нормальным уровнем ХС (с 27,5 до 60% больных) и ТГ (с 27,5 до 80% больных) (рис. 3). Достоверность изменений уровня ЛПНП и ЛПВП не была подтверждена.

Исходно у 35% больных была выявлена повышенная гликемия натощак, у 47,5% — гиперинсулинемия натощак, у всех обследованных больных — повышение индекса НОМА. Положительные изменения антропометрических параметров и композиционного состава тела сопровождались статистически значимым улучшением показателей углеводного обмена. Уровень глюкозы натощак снизился на  $0,5 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ИРИ — на  $9,4 \pm 27,0$  мЕд/мл ( $p = 0,016$ ), или на 9 и 31% соответственно. Также отмечалось уменьшение индекса НОМА на  $2,7 \pm 6,2$  ( $p = 0,006$ ), т.е. на 36%. Через 6 мес. лечения повышенная гликемия натощак выявлялась у 10% больных, гиперинсулинемия натощак — у 22,5%, повышение индекса НОМА — у 91% (рис. 4).

Гиперлептинемия была у 97,4% больных с выраженными индивидуальными колебаниями от 10,6 до 95,7 нг/мл, в среднем уровень лептина составил  $55,3 \pm 22,8$  нг/мл. Уменьшение массы жировой ткани сопровождалось снижением уровня лептина на  $20,8 \pm 17,8$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), что составило 40%. После лечения гипер-

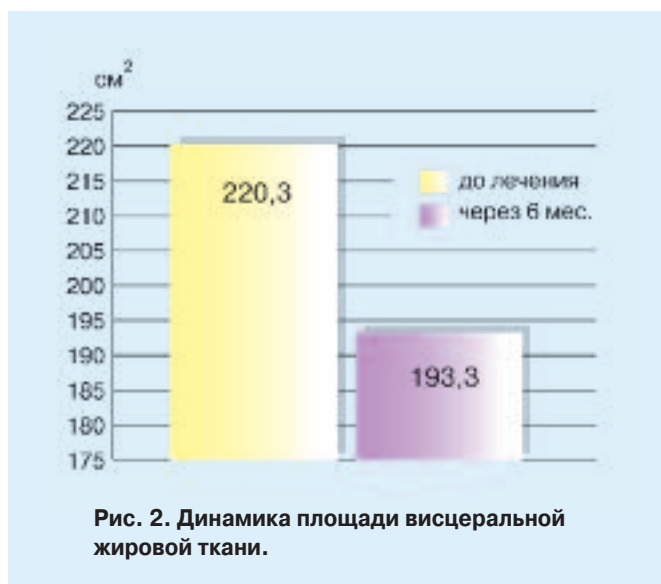
Таблица 1

### Динамика антропометрических показателей

| Показатель             | До лечения      | Через 6 мес. лечения |
|------------------------|-----------------|----------------------|
| Масса тела, кг         | $97,6 \pm 13,8$ | $88,3 \pm 15,2$      |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | $35,3 \pm 4,7$  | $32,0 \pm 5,4$       |
| ОТ, см                 | $101,7 \pm 9,8$ | $92,9 \pm 11,8$      |



**Рис. 1. Динамика уменьшения массы жировой и тощей ткани в зависимости от степени снижения массы тела.**



**Рис. 2. Динамика площади висцеральной жировой ткани.**

лептинемия отмечена у 82,1% больных (см. рис. 3), у 17,9% пациентов уровень лептина был в пределах нормы. В исследовании отмечена корреляционная зависимость между изменением массы тела и изменением уровня лептина ( $r=0,559$ ), а также между изменением массы жировой ткани и изменением уровня лептина ( $r=0,635$ ).

На фоне лечения наблюдалось улучшение гемодинамических показателей: в целом по группе САД уменьшилось в среднем до  $119,3 \pm 14,8$  мм рт. ст., ДАД — до  $73,9 \pm 9,3$  мм рт. ст.

Нежелательные явления (НЯ) в виде диареи были у 7,5% пациентов, маслянистые выделения из прямой кишки — у 10% и метеоризм — у 5%. Как правило, НЯ были слабо выражены, отмечались лишь в начале лечения и имели преходящий характер. Их выраженность и продолжительность напрямую зависели от комплаентности больных и соблюдения ими рекомендаций по ограничению жиров в рационе. Побочные действия Орлистата были дополнительным фактором, побуждающим пациентов следовать этим рекомендациям по питанию.

## Обсуждение

По данным литературы, пациентам с осложненным ожирением (при наличии дислипидемии, нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии) трудно добиться клинически значимого снижения массы тела. Как показали результаты нашего исследования, применение Орлистата в течение 6 мес. у 82,5% больных привело к эффективному снижению массы тела и ИМТ, что можно рассматривать как благоприятный прогностический признак, поскольку существует тесная взаимосвязь между ИМТ и риском развития сопряженных с ожирением заболеваний [4].

Снижение веса на фоне приема Орлистата происходило преимущественно за счет потери жировой ткани, при этом важное значение имело уменьшение массы ВЖТ в абдоминальной области. Показано, что увеличение площади ВЖТ (по данным К- и МР-томографии) коррелирует с выраженностью ИР и метаболических нарушений [1,6]. Таким образом, снижение массы ВЖТ должно способствовать уменьшению ИР и, соответственно, гиперинсулинемии, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению роли самой жировой ткани в механизмах развития ИР и проявлений МС. Показано, что адипоциты синтезируют и секретируют активные молекулы — адипоцитокينات, обладающие различными эффектами. Наиболее изученным из них является лептин, участвующий в регуляции потребления пищи, расхода энергии, уровня АД и ряда нейроэндокринных функций, обладающих периферическими эффектами. Предполагается, что нарушение действия лептина при ожирении может быть ведущим фактором в развитии ИР, поскольку утрачивается его важнейшая функция — предотвращение отложения жира в периферических органах и тканях: печени, мышцах, миокарде, поджелудочной железе [15].

Данные литературы о взаимовлиянии лептина и ИРИ весьма противоречивы. Нами не было получено корреляционной зависимости между уровнем лептина и ИРИ. Можно предположить, что при ожирении нарушена эта взаимосвязь, в нашем исследовании снижение массы тела не привело к ее нормализации, что может свидетельствовать о сложном механизме взаимодействия между ИРИ и лептином.

Показано, что положительное влияние Орлистата на липидный спектр крови обеспечивается не только снижением массы тела, но и прямым влиянием препарата на всасывание ХС. Проведенные в Европе клинические исследования доказали, что терапия Орлистатом по сравнению с плацебо сопровождается более значимым, независимым от степени снижения массы тела уменьшением уровня ХС [8,11].

Нами получены данные о положительном влиянии Орлистата и на углеводный обмен, что согласуется с результатами многих отечественных и зарубежных исследований [2,13]. Лечение препаратом приводило к уменьшению выраженности таких составляющих МС, как гипергликемия натощак, гиперинсулинемия и ИР. S. Neumsfield и соавт. [10] показали, что в группе пациентов, принимавших Орлистат, нарушение толерант-

ности к углеводам с последующим развитием СД2 было в 2 раза ниже, чем в группе плацебо (3,0 и 7,6% соответственно). При этом число больных, у которых на фоне приема препарата углеводный обмен нормализовался, наоборот, оказалось значительно выше (71,6 и 49,1% соответственно).

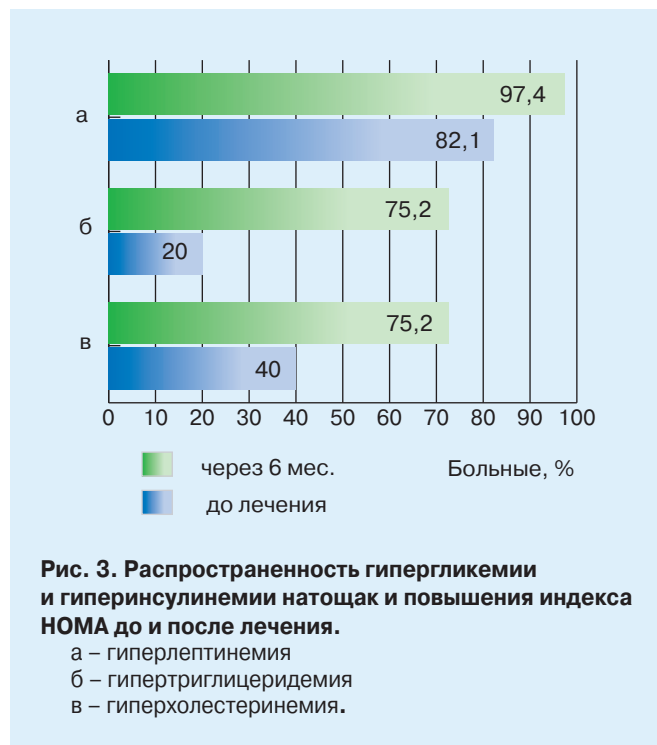
В исследованиях [5,7,9] было продемонстрировано достоверное снижение веса у пациентов, получающих Орлистат, по сравнению с плацебо, уменьшение ассоциированных с ожирением факторов риска, таких как АГ, гипергликемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. Отмечалось достоверное снижение уровня ИРИ и гликемии натощак, а также ХС и ЛПНП [3].

Недавно завершившееся исследование XENDOS (Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) показало, что у больных с МС, длительно принимавших Орлистат, по сравнению с больными с МС из группы только изменения образа жизни, на фоне более эффективного снижения массы тела в большей степени снижалась кумулятивная заболеваемость СД2, более существенно улучшался профиль коронарного риска [14].

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с результатами плацебоконтролируемых исследований и еще раз свидетельствуют, что применение Орлистата у больных с МС приводит к эффективному снижению массы тела. Это позволяет у данной категории больных существенно улучшить профиль факторов риска СД2, ССЗ и других заболеваний, ассоциированных с ожирением, что может благоприятно повлиять на прогноз жизни у пациентов с МС [12].

## Выводы

1. Прием Орлистата позволяет большинству пациентов (82,5%) с МС достичь клинически значимого снижения массы тела ( $\geq 5\%$ ).
2. У больных с МС снижение массы тела, изменение композиционного состава тела и топографии жировой ткани в абдоминальной области на фоне приема Орлистата сопровождается улучшением показателей углеводного и липидного обмена, что может играть важную роль в профилактике риска развития СД2 и ССЗ или отдалить сроки их манифестации.



**Рис. 3. Распространенность гипергликемии и гиперинсулинемии натощак и повышения индекса НОМА до и после лечения.**  
а – гиперлептинемия  
б – гипертриглицеридемия  
в – гиперхолестеринемия.



**Рис. 4. Распространенность гиперлептинемии, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии до и после лечения.**  
а – больные с повышением значения НОМА  
б – больные с гиперинсулинемией  
в – больные с гипергликемией натощак.

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. 2001; 2(9):56-60.
2. Мкртумян А.М. Ксеникал в комплексной терапии метаболического синдрома. РМЖ. 2001; 2(9):72-73.
3. Cada DJ, Baker DE, Levien T. Orlistat. Hosp Pharm. 1999; 34:1195-213.
4. Colditz GA, Willett WC et al. Weight gain as risk factors for clinical diabetes mellitus in women. Ann Int Med. 1995; 122:481-6.
5. Davison MH, Hauptman J, DiGirolamo M et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA. 1999; 281:235-42.
6. Despres JP, Krauss RM. Obesity and lipoprotein metabolism. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. Handbook of Obesity. New York, NY: Marcel Dekker; 1998; 651-675.
7. European Multicentre Orlistat Study Group. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet. 1998; 352:167-72.
8. Finer N, James WPT, Kopelman PG et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. Int J Obes. 2000; 24:306-313.
9. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN et al. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. Arch Fam Med. 2000; 9:160-7.
10. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. Arch Intern Med. 2000; 5(8):1321-6.
11. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: one 1-y study. Am J Clin Nutr. 1999; 69:1108-16.
12. Rossner S, Sjostrom L, Noack R et al. Weight Loss, Weight Maintenance, and Improved Cardiovascular Risk Factors after 2 Years Treatment with Orlistat for Obesity. Obes Res. 2000; 8(1):49-61.
13. Symposium "Orlistat: Ein neuer Ansatz in der Behandlung des adiposen Typ-2-Diabetikers", im Rahmen der 33.Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft, May 1998, Leipzig.
14. Targenson JS. XENDOS – a Unique Advantage Abstract Book Satellite Symp, May 2003, Helsinki.
15. Unger RH. Lipotoxic Diseases. Annu Rev Med. 2002; 53:319-36.