

Современные аспекты лечения метаболического синдрома

Плохая А.А.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Известно, что метаболический синдром предшествует возникновению сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа и повышает риск ассоциированной с ними смертности. Однако это состояние является обратимым, так как при правильном лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. В статье отражены современные подходы к терапии метаболического синдрома. *Ключевые слова:* метаболический синдром, инсулинорезистентность, адипоцитокينات, критерии диагностики, орлистат.

Resume. It is known that the metabolic syndrome precedes the occurrence of cardiovascular pathology and type 2 diabetes, and increases the risk for the associated death. However, this condition is reversible, and may be cured, or the reduction of its main symptoms could be observed. The article demonstrates the current approach to the therapy of the metabolic syndrome. *Keywords:* metabolic syndrome, insulin resistance, adipocytokines, diagnostic criteria, orlistat.

Ожирение и сопутствующие ему осложнения несут угрозу здоровью человечества. Средняя продолжительность жизни полных больных на 8–10 лет короче, чем у людей с нормальной массой тела. В настоящее время ожирение расценивают как ведущую из потенциально устранимых причин смертности.

На частое сочетание ожирения с такими тяжелыми недугами как сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальная гипертония (АГ), дислипидемия обращали внимание многие авторы, в том числе выдающиеся отечественные клиницисты Г.Ф. Ланг (1936), А.Л. Мясников (1952). И только в последнее десятилетие интенсивно развивается концепция, согласно которой сочетание названных выше факторов — не случайность, а проявление общего для них метаболического нарушения — повышения резистентности тканей к инсулину.

Впервые данную концепцию сформулировал G. Reaven в 1988 г. Обобщив данные многочисленных исследований, он сделал вывод, что гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), АГ, повышение уровня триглицеридов и понижение уровня липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови могут развиваться в результате уменьшения чувствительности тканей к действию инсулина. В 1989 г. J. Kaplan дополнительно выделил абдоминальное ожирение как важнейший этиологический фактор формирования инсулинорезистентности и, объединив его с тремя основными клиническими последствиями данного метаболического нарушения (СД2, АГ и гипертриглицеридемией), ввел понятие «смертельный квартет», подчеркнув этим, что наличие подобного сочетания существенно повышает смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний. В 1992 г. S. Haffner выдвигает термин «синдром инсулинорезистентности», как наилучшим образом выражающий

механизм данного состояния. Начиная с середины 90-х г. начинает преобладать термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt еще в 1980 г.

В настоящее время под **метаболическим синдромом** понимают сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых катастроф.

Медико-социальная значимость метаболического синдрома обусловлена более высокой частотой (в 4,2 раза выше, чем в популяции) развития у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, многие исследователи рассматривают этот синдром как прелюдию СД2, так как риск его развития у лиц с метаболическим синдромом в 5–9 раз выше, чем при его отсутствии.

Выделение метаболического синдрома имеет также большое **клиническое значение**. С одной стороны, он предшествует возникновению СД2 и сердечно-сосудистой патологии, а с другой — это состояние является обратимым, так как при правильном лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений.

Метаболический синдром относят к группе «болезней цивилизации». Потому наиболее распространен он в экономически развитых странах, и частота его может достигать 24%. Лидером считаются США, где метаболическим синдромом страдают около 47 млн человек, при этом чуть меньше половины всех пациентов — в возрасте 60–69 лет. Среди более молодых людей чаще болеют мужчины. У женщин в постменопаузальном периоде наблюдается отчетливый рост числа случаев метаболического синдрома. Исследования последних лет убедительно демонстрируют увеличение распространенности этого синдрома среди подростков и лиц молодого возраста.

Согласно современным представлениям, в основе **патогенеза метаболического синдрома** лежит первичная инсулинорезистентность и сопутствующая системная гиперинсулинемия.

Инсулинорезистентность — это снижение биологических эффектов эндогенного или экзогенного инсулина, являющееся результатом разнообразных взаимоотношений генетических факторов (нарушение рецепторных и пострецепторных механизмов передачи сигнала инсулина) и факторов внешней среды.

Генетическая предрасположенность к инсулинорезистентности может никогда не реализоваться при отсутствии неблагоприятного воздействия внешних причин, важнейшими из которых являются высококалорийное питание с избыточным потреблением жиров и низкая физическая активность. Эти факторы способствуют развитию ожирения, с одной стороны, и появлению и прогрессированию инсулинорезистентности — с другой. По оценкам G. Reaven, у 25% лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, независимо от массы тела можно обнаружить инсулинорезистентность.

В развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических расстройств важную роль играет жировая ткань абдоминальной области и нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению.

Применение компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило изучить топографию жировой ткани в абдоминальной области и разделить ее на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Показано, что значительное увеличение массы именно висцеральной жировой ткани (по данным компьютерной томографии, соответствующее площади 130 см² и более), как правило, сочетается с инсулинорезистентностью и метаболическими нарушениями. Однако высокая стоимость КТ- и МРТ-исследований ограничивает их использование в клинической практике. Дальнейшие работы доказали, что такой простой антропометрический показатель, как окружность талии (ОТ), является достоверным маркером избыточного накопления жира в абдоминальной области. При этом висцеральной жировой ткани, имеющей площадь 130 см² как у мужчин, так и женщин в возрасте до 40 лет, соответствует окружность талии 100 см, а в возрасте 40–60 лет уже 90 см.

По мнению ряда исследователей, инсулинорезистентность и многие осложнения ожирения объясняются особенностями строения висцеральной жировой ткани, которая, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Кроме того, интраабдоминальные адипоциты имеют высокую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность α 2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти отличия определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина.

Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к высвобождению большого количества свободных жирных кислот (СЖК) непосредственно в портальную систему, что приводит к уменьшению связывания и деградации инсулина гепатоцитами. Развивается инсулинорезистентность на уровне печени, а затем — системная гиперинсулинемия. Избыточное поступление и окисление СЖК в печени подавляет тормозящее действие инсулина на глюконеогенез. В то же время в скелетной мускулатуре, согласно гипотезе P. Randle, СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза—жирные кислоты, препятствуют поглощению и метаболизму глюкозы в мышцах, что способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии.

Выявлено, что высокие портальные концентрации СЖК вызывают избыточную продукцию печенью холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), обогащенных триглицеридами (ТГ). Удаление ХС ЛПОНП из крови регулируется ферментом липопротеинлипазой, которая, в свою очередь, находится под контролем инсулина. В условиях инсулинорезистентности как печеночная липопротеинлипаза, так и липопротеинлипаза жировой ткани оказываются резистентными к управляющему действию инсулина. Сочетание повышенного синтеза и замедления распада ЛПОНП приводит к увеличению концентрации ХС ЛПОНП и ТГ. Гипертриглицеридемия способствует снижению уровня ХС ЛПВП и повышению холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Образующиеся ХС ЛПНП представлены в основном субфракцией высокоатерогенных мелких плотных частиц. Они обладают небольшой способностью соединяться с рецепторами ХС-ЛПНП и поэтому длительно циркулируют в кровотоке, окисляются, образуя химически модифицированные ХС ЛПНП, которые легко и неконтролируемо захватываются макрофагами. Последние инфильтрируют эндотелий сосудов, продуцируя цитокины и ростовые факторы, что в комплексе способствует разрастанию соединительнотканых структур, образованию атеросклеротических бляшек, приводя к сужению сосудов, увеличению периферического сопротивления и способствуя развитию АГ и атеросклероза.

Нарушения в системе фибринолиза также способствуют прогрессированию атеросклеротических поражений и, особенно, развитию их жизнеугрожающих осложнений, в частности, острого инфаркта миокарда. Показано, что гиперинсулинемия вызывает гиперфибриногеномию и повышение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, что ведет к понижению фибринолиза.

Таким образом, гиперинсулинемия, являясь компенсаторной ответной реакцией, поддерживающей нормальный транспорт глюкозы в клетки, одновременно является патологической, т.к. приводит к целой серии метаболических нарушений, которые в значительной степени и определяют прогноз состояния здоровья у больных с метаболическим синдромом.

Исследования последних лет показали, что жировая ткань сама по себе является метаболически активным

органом, и адипоцит секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут способствовать развитию осложнений, ассоциированных с ожирением, в том числе и инсулинорезистентности.

Среди адипоцитокинов, секретируемых висцеральной жировой тканью, важная роль отводится фактору некроза опухолей- α (ФНО- α), который в настоящее время рассматривается как медиатор инсулинорезистентности при ожирении.

Наиболее изученным является гормон жировой ткани лептин, который продуцируется преимущественно адипоцитами, осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы, а также ряд нейроэндокринных функций. Предполагается, что нарушение действия лептина при ожирении может быть ведущим фактором в развитии инсулинорезистентности и нарушении метаболизма липидов и глюкозы. Показано, что в печени лептин тормозит действие инсулина на глюконеогенез путем влияния на активность фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза. В некоторых исследованиях было обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора (ИРС-1) в мышечной ткани, а в жировой ткани — подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы. Показана не зависящая от ИМТ положительная корреляция между продукцией лептина, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью.

Большие надежды в понимании тонких механизмов формирования метаболического синдрома возлагаются на недавно открытый цитокин жировой ткани — адипонектин. Интерес определяется тем, что, в отличие от других адипокинов, его связь с инсулинорезистентностью носит обратно пропорциональный характер. Снижение уровня адипонектина рассматривается как предшественник и возможный компонент развития инсулинорезистентности. При экспериментальном введении адипонектина наблюдаются антидиабетический, противовоспалительный, противоопухолевый и антиатерогенный эффекты, что подтверждает уникальность свойств этого пептида.

Изучается вклад в развитие метаболического синдрома ретинол-связывающего белка 4 (RBP-4), который вырабатывается адипоцитами, и, как позволили предположить экспериментальные исследования на мышах, повышение его уровня в крови может приводить к развитию инсулинорезистентности. Недавние исследования показали, что уровни RBP-4 связаны с выраженностью инсулинорезистентности у лиц с ожирением, НТГ или СД2, а также у лиц без ожирения и сахарного диабета, но с явной наследственной предрасположенностью к сахарному диабету. Повышенный уровень ретинол-связывающего протеина коррелирует с такими компонентами метаболического синдрома, как индекс массы тела, соотношение окружности талии к окружности бедер, гипертриглицеридемией, АГ и сниженными уровнями

ХС ЛПВП. На фоне физических нагрузок содержание RBP-4 в плазме крови снижалось только у лиц, у которых отмечалось снижение инсулинорезистентности.

Предполагалось, что обнаружение в 2001 г. группой ученых Пенсильванского университета ранее неизвестного адипоцитокина, позже названного резистинном («гормон инсулинорезистентности»), прольет свет на тонкие механизмы формирования метаболического синдрома. Однако до настоящего времени физиологическая роль этого адипоцитокина изучена недостаточно. Наиболее значимая корреляция между уровнем циркулирующего резистина и С-реактивным белком позволяет предположить, что гиперрезистинемия может быть маркером системного воспаления.

Ряд исследователей полагают, что изучение эффектов выделенного в 2004 г. гормона висцеральной жировой ткани висфатина откроет новые возможности в лечении инсулинорезистентности. Введение рекомбинантного висфатина действует на инсулиновый рецептор аналогично инсулину. Уровень висфатина возрастает пропорционально степени ожирения. По механизму действия он является пре- β -клеточным специфическим фактором, обладающим инсулиномиметической активностью. Возможно, эта молекула станет ключом к решению проблемы лечения сахарного диабета.

Нейрогормональные изменения у больных с метаболическим синдромом вносят значительный вклад в развитие как висцерального ожирения, так и инсулинорезистентности. Предполагается, что неблагоприятные факторы внешней среды (хронический стресс, злоупотребление алкоголем и др.) приводят к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышению активности симпатической нервной системы, что может сопровождаться повышением продукции кортизола, тестостерона и андростендиона (у женщин), норадреналина и инсулина, а также снижением уровней прогестерона, тестостерона (у мужчин) и соматотропного гормона. Описанные гормональные сдвиги способствуют как увеличению массы висцеральной жировой ткани, так и непосредственно влияют на развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и метаболических нарушений.

Клинические проявления метаболического синдрома определяются симптомами и синдромами, характерными для заболеваний и состояний, которые в него входят. К основным симптомам и проявлениям метаболического синдрома относят: абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, дислипидемию (липидная триада), АГ, НТГ/СД2, ранний атеросклероз/ИБС, нарушения гемостаза, гиперурикемию/подагру, микроальбуминурию, гиперандрогению. Очевидно, что не все компоненты метаболического синдрома встречаются одновременно у одного пациента. Каким фенотипом проявится метаболический синдром, зависит от взаимодействия факторов генетических и внешней среды.

Одним из ведущих клинических признаков метаболического синдрома является абдоминально-висцеральное ожирение, критерием которого традиционно считается отношение окружности талии к окружности

бедер, у женщин превышающее 0,85, у мужчин — 1,0. Однако показано, что наиболее достоверным маркером висцерального отложения жира является показатель окружности талии, который и используется в последнее время для диагностики абдоминального ожирения.

Наряду с ожирением, наиболее ранними проявлениями метаболического синдрома являются АГ и дислипидемия.

Особенностью артериальной гипертензии при метаболическом синдроме является умеренное повышение артериального давления (АД) с отсутствием его адекватного снижения в ночные часы. Возможен и парадоксальный тип колебаний артериального давления, когда оно в ночное время выше, чем в дневное, а потому суточный индекс имеет отрицательное значение. АГ с отсутствием ночного снижения АД, в отличие от нормального типа, связана с более высоким (6,26 против 3,70) риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, сочетание ожирения и АГ увеличивает уровень пред- и постнагрузки на сердце, что приводит к формированию смешанной формы гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). В настоящее время ГМЛЖ рассматривают как независимый предиктор ранней сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Еще одной клинической особенностью метаболического синдрома является частое развитие пароксизмальной фибрилляции предсердий как проявление поздних стадий «гипертонического сердца».

Дислипидемия при метаболическом синдроме характеризуется повышением содержания СЖК, ХС ЛПНП, аполипопротеина В, гипертриглицеридемией, снижением ХС ЛПВП, увеличением соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. Наиболее частым вариантом дислипидемии является липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛПВП и повышения ХС ЛПНП. Наличие такой триады у пациентов без СД2 увеличивает риск развития коронарной болезни сердца в 35 раз.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются основными факторами, ведущими к развитию СД2, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью. При инсулинорезистентности снижается утилизация глюкозы периферическими тканями и повышается продукция глюкозы печенью, что способствует развитию гипергликемии. При сохранении способности β -клеток реагировать на повышение глюкозы в крови компенсаторным повышением уровня инсулина состояние нормогликемии сохраняется. Однако постоянная стимуляция β -клеток в сочетании с вероятными генетическими нарушениями и воздействием повышенной концентрации СЖК на β -клетки (феномен липотоксичности) способствует развитию секреторной дисфункции β -клеток, прогрессирующему нарушению секреции инсулина. С течением времени развивается НТГ и СД2. Развивающаяся гипергликемия приводит к дальнейшему прогрессированию нарушения секреции инсулина β -клетками (феномен глюкозотоксичности) и усугублению периферической инсулинорезистентности.

Для **диагностики** метаболического синдрома в 1998 г. ВОЗ были впервые предложены критерии, ключевым звеном которых являлось наличие инсулинорезистентности. Однако уже в 2001 г. Национальной образовательной программой США по холестерину (АТР III) были сформулированы другие критерии. Согласно им, для постановки диагноза метаболического синдрома не требовалось демонстрации выявления инсулинорезистентности. Достаточно было наличия любых трех факторов из пяти: абдоминального ожирения (тесно коррелирующего с инсулинорезистентностью), АГ, гипертриглицеридемии, снижения уровня ХС ЛПВП, повышенной концентрации глюкозы плазмы крови натощак (повышенной гликемии натощак или СД2). В 2005 г. IDF (International Diabetes Federation) и АНА/ННЛБИ (American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute) предприняли попытку согласовать различные клинические определения метаболического синдрома. По IDF обязательным признаком метаболического синдрома являлось абдоминальное ожирение, определяемое по измерению окружности талии. Остальные 4 критерия были идентичны АТР III. По АНА/ННЛБИ для установления метаболического синдрома присутствие абдоминального ожирения было необязательным. В 2009 г. представители IDF и АНА/ННЛБИ провели совещание для разрешения сохраняющихся противоречий в определении метаболического синдрома и пришли к мнению о том, что абдоминальное ожирение не должно выступать обязательным условием для постановки диагноза, а является одним из пяти его критериев. Наличие любых трех из пяти факторов составляет диагноз метаболического синдрома.

1. Увеличение окружности талии (специфичны по полу, стране и этнической группе).
2. Триглицериды в плазме крови $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) или специфическая терапия данного нарушения.
3. ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л (< 40 мг/дл) для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л (< 50 мг/дл) для женщин или специфическая терапия данного нарушения.
4. АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. или наличие гипотензивной терапии.
5. Глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл).

Определение пороговых значений для диагностики абдоминального ожирения остается трудной задачей. Несомненно, что они различны между полами и в разных этнических группах. Относительно риска развития метаболических осложнений у европеоидов ВОЗ определяет два уровня абдоминального ожирения. Повышенный риск отмечается уже при ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, но он значительно возрастает при ОТ ≥ 102 см и ≥ 88 см соответственно. Последние пороговые значения также применяются для диагностики метаболического синдрома в США. По мнению экспертов ВОЗ, для лиц азиатского происхождения пороговыми значениями ОТ должны быть приняты ≥ 90 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин.

Оценке **степени риска** развития сопутствующих абдоминально-висцеральному ожирению нарушений и осложнений помогает тщательно собранный семей-

ный и социальный анамнез, позволяющий выявить пациентов с наследственной предрасположенностью и особенностями образа жизни, предопределяющими развитие метаболического синдрома.

Сформированы группы риска развития метаболического синдрома:

1. пациенты с любыми проявлениями ИБС или другими атеросклеротическими заболеваниями;
2. здоровые люди, у которых при профилактическом обследовании выявлен один из признаков МС;
3. близкие родственники больных с ранними (у мужчин — до 55 лет, у женщин — до 60 лет) проявлениями атеросклеротических заболеваний.

Лечебно-профилактические мероприятия при метаболическом синдроме должны быть направлены на всю совокупность факторов, определяющих суммарный риск развития и прогрессирования клинических проявлений. Это основной принцип первичной и вторичной профилактики.

Предполагается, что улучшение чувствительности к инсулину и уменьшение хронической гиперинсулинемии у лиц без клинических проявлений синдрома способны предотвратить клиническую манифестацию метаболического синдрома, а при его наличии — облегчить тяжесть их течения. В связи с тем, что избыточное накопление висцеральной жировой ткани является одним из основных патогенетических факторов формирования синдрома инсулинорезистентности, ведущее место в комплексном лечении больных должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира. Поэтому на первом месте всегда стоит модификация образа жизни больного, что включает в себя: соблюдение рационального сбалансированного питания с учетом массы тела, возраста, пола, уровня физической активности и пищевых пристрастий; увеличение физической активности; снижение потребления алкоголя и отказ от курения.

Снижение массы тела всего на 10–15% от исходной сопровождается уменьшением массы висцеральной жировой ткани, что приводит к улучшению чувствительности к инсулину, уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обмена, снижению артериального давления.

Основой лечения ожирения являются немедикаментозные методы. Можно ли ограничиться рекомендациями: «Соблюдайте диету и больше двигайтесь»? При этих словах пациент сразу перестает доверять доктору, заявляя, что сам это знает, практически ничего не ест и физической нагрузки у него достаточно.

Оптимальной является выработка врачом совместно с пациентом программы для снижения веса, которая будет учитывать все привычки и образ жизни конкретного человека. Полученные рекомендации должны явиться не суровым приговором, а ступеньками к достижению поставленной цели.

Залогом успеха является рациональное сбалансированное питание: на этапе снижения массы тела — гипокалорийное, на этапе поддержания достигнутого результата — эукалорийное. Оно должно быть регуляр-

ным (5–6 раз в день), с правильным распределением калорийности в течение суток. Необходимо ограничивать употребление жиров и легкоусвояемых углеводов (сахар, мед, конфеты). Жир является наиболее калорийным компонентом пищи и не дает чувства насыщения. Исследования показали прямую зависимость между количеством потребляемого жира и массой тела. Поэтому ограничение жира способствует уменьшению поступления калорий в организм и, тем самым, снижению массы тела. Доля жиров в рационе должна составлять не более 30%. Основой питания являются трудноусвояемые углеводы — хлеб грубого помола, крупы, макаронные изделия, овощи, фрукты. На их долю должно приходиться 55–60% суточной калорийности.

Особое внимание следует уделять расширению физической активности для увеличения расхода энергии. Наиболее эффективны для снижения массы тела бег, плавание, езда на велосипеде, занятия аэробикой, лыжи. Однако самым простым, доступным и эффективным видом физической нагрузки является ходьба. По 10 мин в день, с постепенным увеличением продолжительности до 30–40 мин, вначале 3–4 раза в неделю, а затем ежедневно и главное — регулярно. Чтобы избежать разочарования больных, когда они не видят значительного снижения массы тела на фоне регулярных физических нагрузок, им необходимо объяснить, что происходят изменения строения тела. Жировая масса в организме уменьшается, а мышечная, которая в несколько раз тяжелее жира, увеличивается. Можно предложить измерить окружность талии, которая становится заметно меньше. При этом происходит уменьшение количества наиболее опасного в плане развития сопутствующих заболеваний абдоминального жира.

Однако, по данным Национального института здоровья США, у 30–60% пациентов, похудевших с помощью диеты, в течение 1 года масса тела возвращается к исходной, а через 5 лет — почти у всех. Поэтому, ни при каком другом заболевании не связывается столько надежд на излечение с медикаментозной терапией, и ни при каком другом недуге фармакотерапия сама по себе не обладает столь низкой эффективностью. На сегодняшний день нет лекарственного препарата, эффективного при монотерапии без коррекции образа жизни больного. Медикаментозное лечение ожирения призвано улучшить переносимость немедикаментозной терапии и/или усилить ее эффект.

Медикаментозная поддержка используется при лечении ожирения у больных с ИМТ > 30 кг/м² или ИМТ > 27 кг/м² в сочетании с абдоминальным ожирением и факторами риска или сопутствующими заболеваниями (дислипидемией, гиперинсулинемией, СД2, АГ) или наследственной предрасположенностью к СД2 и сердечно-сосудистым заболеваниям.

Желание иметь как можно более безопасный в плане сердечно-сосудистых рисков и эффективный препарат привело к созданию лекарственного средства для лечения ожирения с несистемным эффектом. Таким препаратом явился орлистат. Действие препарата направлено на ключевой фактор ожирения — жиры

пищи. Орлистат является мощным, специфичным и длительно действующим ингибитором желудочной и панкреатической липаз, препятствуя расщеплению и последующему всасыванию жиров пищи. Уменьшается количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, приводя к снижению всасывания холестерина и понижению его уровня в крови. Уменьшая всасывание жиров пищи, орлистат снижает поступление энергии, что, соответственно, приводит к потере массы тела. Препарат оказывает терапевтический эффект в пределах желудочно-кишечного тракта и не оказывает системного действия.

Длительное время единственным препаратом орлистата являлся Ксеникал (фирмы «Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Относительно недавно, в 2009 г. в России зарегистрирован первый дженерик орлистата — Орсотен (фирмы KRKA, Словения).

Сравнительное открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, проведенное в пяти российских центрах, подтвердило терапевтическую эквивалентность и сопоставимую безопасность оригинального препарата Ксеникала и Орсотена.

Орсотен применяется в дозе 120 мг 3 раза в сутки с основными приемами пищи. При использовании препарата в рекомендуемых терапевтических дозах в сочетании с умеренным гипокалорийным питанием, содержащим не более 30% жиров от суточной калорийности, не всасывается примерно 1/3 жиров, получаемых с пищей, что приводит к заметному снижению массы тела.

В проведенном сравнительном исследовании терапия препаратами орлистата позволила большинству пациентов (47,6% в группе, получавших Орсотен, и 51,2% — в группе Ксеникала) добиться клинически значимой потери массы тела ($\geq 5\%$) уже после 12 недель лечения. А снижение массы тела более 10% наблюдалось в 7,1% и 5,9% соответственно. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий по вторичным параметрам эффективности, таким как уменьшение ОТ, индекса массы тела и показателями АД. Таким образом, препараты орлистата Орсотен («КРКА», Словения) и Ксеникал («Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.», Швейцария) клинически эквиваленты и эффективны в отношении снижения массы тела у больных ожирением.

Ранее было показано, что при длительном применении орлистата у пациентов с дислипидемией отмечено достоверное снижение общего холестерина (ОХ), не зависящее от степени потери массы тела. И в данном исследовании также было выявлено тенденция к уменьшению уровней ОХ и ХС ЛПНП. По данным литературы о применении орлистата, у пациентов с НТГ реже, чем среди лиц, находившихся только на гипокалорийном питании, развивался явный СД2 и чаще наблюдалась нормализация углеводного обмена. У больных ожирением и СД2 на фоне приема препарата отмечалось снижение массы тела и улучшение

компенсации диабета. Орлистат не оказывает системного действия и является препаратом выбора для лечения ожирения у больных АГ.

Среди нежелательных эффектов орлистата отмечены: жирный стул, учащение дефекации, маслянистые выделения из заднего прохода и метеоризм с отхождением газов. Обычно побочные реакции слабо выражены, возникают в первые 2–3 недели лечения, связаны с механизмом действия и при соответствующей коррекции питания (потреблении жира менее 30% от суточной калорийности) проходят самостоятельно. В Российском многоцентровом сравнительном клиническом исследовании препаратов орлистата ни один пациент не был исключен вследствие клинически значимых нежелательных реакций, связанных с их приемом.

Рациональное сочетание немедикаментозных методов лечения ожирения и фармакотерапии помогает эффективно снизить массу тела, предупредить повторную прибавку в весе, улучшить метаболические показатели и качество жизни больных ожирением.

Однако лечение метаболического синдрома не может ограничиться только снижением массы тела. Лечебно-профилактические мероприятия должны быть направлены на всю совокупность факторов, определяющих суммарный риск развития и прогрессирования клинических проявлений синдрома. При этом важно добиваться достижения целевых уровней АД и метаболических показателей.

Важная роль отводится препаратам, влияющим на инсулинорезистентность. Бигуаниды, представителем которых является метформин, улучшают чувствительность периферических тканей к инсулину, способствуют торможению глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, снижают системную гиперинсулинемию. Также метформин обладает гиполипидемическими, гипотензивными свойствами и оказывает влияние на фибринолитическую активность крови. Имеются данные об успешном лечении метаболического синдрома у больных без нарушений углеводного обмена.

При выборе гипотензивной терапии при метаболическом синдроме необходимо учитывать ее влияние на липидный и углеводный обмен. Предпочтение отдается ингибиторам АПФ, недигидропиридиновым и дигидропиридиновым блокаторам кальциевых каналов длительного действия, α -адреноблокаторам и высокоселективным β -блокаторам.

В лечении дислипидемии, не корригирующейся диетой, у больных с метаболическим синдромом препаратами первого ряда являются статины, которые эффективны при высоком уровне общего холестерина и ХС-ЛПНП. При гипертриглицеридемии препаратами выбора являются фибраты.

Таким образом, целью лечения метаболического синдрома является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Литература

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. – 2001. – № 9 (2). – С. 56–60.
2. Бутрова С.А. Терапия ожирения: влияние Орлистата (Ксеникал) на кардиометаболические факторы риска // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 3. – С. 20–23.
3. Мельниченко Г.А., Комшилова К.А., Берковская М.А. Опыт применения препарата Орлистат (орлистат) у больных ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 1. – С. 46–50.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Consilium medicum. – 2002. – № 11.
5. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. – 2009. – № 120 (16). – P. 1640–1645.
6. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. – 2002. – № 287 (3). – P. 356–359.
7. Fukuhara A., Matsuda M. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin // Science. – 2005. – № 307. – P. 426–430.
8. Graham T.E., Qin Yang et al. Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese and Diabetic Subjects // NEJM. – 2006. – № 354. – P. 2552–2563.
9. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // Arch. Intern. Med. – 1989. – № 149. – P. 1514–1520.
10. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – № 24. – P. 29–33.
11. McTernan C.L., McTernan P.G., Harte A.L. et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes // Lancet. – 2002. – № 36. – P. 46–47.
12. Mertens L., Van Gaal L.F. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system // Obes. Rev. – 2002. – № 3(2). – P. 85–101.
13. Montague C.T., Prins J., Sanders B. et al. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution // Diabetes. – 1997. – № 46. – P. 342–347.
14. Reaven G.M. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – № 37. – P. 1595–1607.
15. Rucker D., Padwal R., Li S.K., Curioni C., Lau D.C. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis // BMJ. – 2007. – № 335. – P. 1194–1199.
16. Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes // Nature. – 2001. – № 409. – P. 307–312.

Плохая А.А.

старший научный сотрудник, заведующая отделом координации и контроля медицинской помощи населению, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России
E-mail: Plohay.Anna@endocrincentr.ru