

Эффективное лечение ожирения путем влияния на снижение потребления пищи и повышение расхода энергии

А.М. Мкртумян, С.В. Подачина

Московский государственный медико-стоматологический университет

Около 2-х миллиардов жителей планеты по данным ВОЗ страдает ожирением. Характерными чертами современной эпохи являются гиподинамия части населения развитых и развивающихся стран, соблазн переедания при наличии избытка продуктов питания, пристрастие к вредным привычкам: злоупотребление алкоголем, склонность молодежи к ночному образу жизни в крупных городах, влекущий за собой поздний прием пищи и т.п. Проблема избыточного веса и ожирения приобрела медико-социальную направленность. Наличие ожирения является фактором развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС, инфаркта миокарда, мужского и женского бесплодия, рака толстой и прямой кишки, рака шейки матки, яичников, грудных желез, патологии опорно-двигательного аппарата. В развитых странах расходы на ожирение составляют 8–10% от годовых затрат на здравоохранение в целом. Ожирение приводит к удорожанию лечения практически всех заболеваний и, особенно, сахарного диабета типа 2.

Развитие ожирения обусловлено взаимодействием предрасполагающих генов и внешних факторов. Изучая вес усыновленных детей, и сопоставляя их с наличием ожирения у биологических и приемных родителей, в Датском исследовании прослежена четкая связь между ожирением у биологических родителей и избыточным весом усыновленных в раннем детстве детей (рис. 1). До настоящего времени не выделен ген ожирения. Многочисленными исследованиями доказана роль мутации генов сахарного диабета типа 2 в развитии ожирения, связь между которыми более полутора тысяч лет тому назад была отмечена индийскими врачами. В этиологии ожирения рассматривается даже роль некоторых вирусов, однако убедительных данных в этой области нет. На генетический дефект на сегодняшнем этапе влиять практически не возможно. Этот фактор относится к немодифицируемым. А вот повлиять на модифицируемые факторы вполне возможно и основное внимание клиницисты уделяют составу диеты, потреблению пищи, уровню физической активности, вредным привычкам.

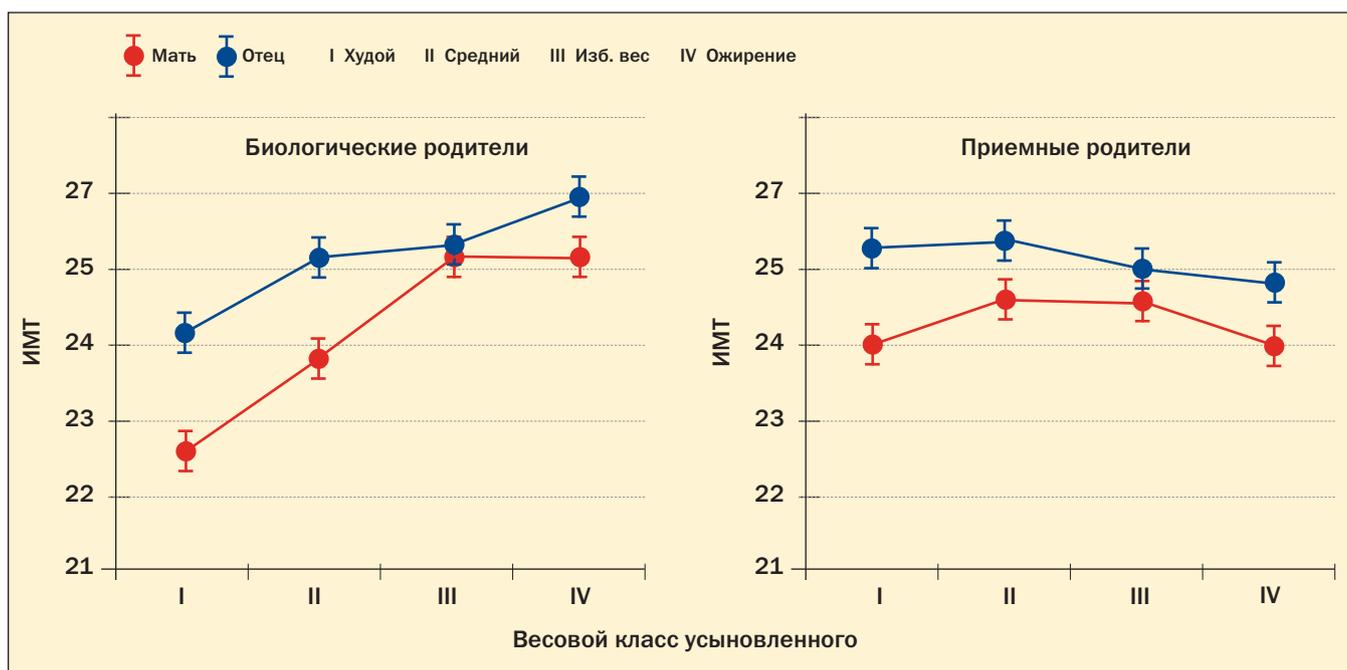


Рис. 1. Роль генетических и внешних факторов в развитии ожирения (Датское исследование).

Расход энергии в организме складывается из уровня обмена веществ, теплообразования и физической нагрузки. Причем, на основной обмен расходуется 60–65%, на термогенез — 10%, а на физическую активность всего 25–30% энергии. *Ожирение является результатом нарушения энергетического баланса.* Уравнение энергетического баланса возможно в том случае, если количество потребляемой пищи полностью покрывает потребность организма в расходе энергии. Ожирение развивается при увеличении потребления пищи и снижении расхода энергии.

Таким образом, становится очевидным, что ведущим фактором в патогенезе ожирения является переизбыток энергии. По данным зарубежных исследований, в развитых странах частота распространения ожирения напрямую коррелирует с увеличением размеров порций и объемом потребляемой энергии. В то же время люди с избыточным весом, потребляющие большие порции, отмечают, что не испытывают при этом достаточного чувства насыщения [13].

По характеру отложения жира выделяют ягодично-бедренный (глутео-фemorальный) тип ожирения и висцеральный (абдоминальный) тип. Повышенное накопление висцерального жира является основным фактором риска сопряженных с ожирением заболеваний и состояний. Висцеральное ожирение, по сути, является маркером метаболического синдрома (МС), который представляет собой кластер гормональных и метаболических нарушений, которых объединяет общий патофизиологический механизм — инсулинорезистентность (ИР) [2,4]. В настоящее время компонентами, составляющими МС являются: *абдоминально-висцеральное ожирение*, ИР и гиперинсулинемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, микроальбуминурия, нарушение гемостаза, ранний атеросклероз. Кроме того, метаболическому синдрому часто сопутствуют нарушения пуринового обмена, синдром ночного апноэ, дисфункция эндотелия, недостаточное снижение АД в ночное время, стеатоз печени и поликистоз яичников [5,7]. Указанные нарушения вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса у больных МС [3].

Диагностика метаболических проявлений при висцеральном ожирении чаще всего происходит случайно, ибо начальные проявления МС длительное время протекают бессимптомно, и нередко начинают формироваться задолго до клинической манифестации сахарного диабета типа 2, ИБС и артериальной гипертензии.

Терапия ожирения включает комплексный подход с использованием нефармакологических методов лечения и фармакотерапии. Рекомендации по модификации образа жизни должны включать индивидуальный расчет диеты, изменение стереотипа питания и отказ от вредных привычек.

Низкокалорийная диета направлена на снижение массы тела. Питание должно быть низкокалорийным, содержащим не более 25–35% жира от суточной калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров менее 7%, полиненасыщенных — до 10% и

мононенасыщенных — менее 20%, холестерина менее 300–200 мг. Важно, чтобы содержание клетчатки составляло не менее 20–25 г/сут. Успешным считается, если снижение веса составляет не менее 10% от исходной массы [1]. Со снижением веса улучшается чувствительность к эндогенному инсулину, в связи с чем нормализуется углеводный обмен, снижается артериальное давление и улучшается липидный спектр крови. Исследование, проведенное на принципах доказательной медицины, показало, что снижение веса более эффективно снижает артериальное давление, чем пропранолол. Кроме того, снижение массы тела на 5,6 кг уменьшает на 58% риск дальнейшего прогрессирования нарушений углеводного обмена — развития сахарного диабета типа 2 у больных с НТГ.

Одним из составляющих образа жизни является регулярная физическая активность (дозированная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4–5 занятий в неделю по 30–45 мин).

К сожалению, более чем 90% людей, снизивших массу тела, в течение одного года вновь набирают вес [10], и лишь 4–5% больных ожирением могут достичь положительных результатов без дополнительной фармакотерапии [1, 6].

Фармакотерапия ожирения используется в комплексе с немедикаментозным лечением. Обычно медикаментозную терапию необходимо проводить пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м², однако, при наличии факторов риска, часто сопутствующих ожирению (артериальная гипертензия, дислипидемия и др.), можно прибегать к лекарственному лечению и при ИМТ ≥ 27 кг/м² [8,9]. Фармакотерапия позволяет не только повысить приверженность пациента к немедикаментозному лечению, но и достигнуть более эффективного снижения массы тела и его поддержания в течение длительного периода.

Поскольку предотвращение переизбытка энергии является важнейшим фактором успеха в лечении ожирения, очень важным является понимание, каким образом в организме регулируется энергетический баланс, в том числе и чувство насыщения. В жировой ткани экспрессия гена *ob* приводит к высвобождению из адипоцитов лептина, который контролирует энергетический баланс через сигнальные рецепторы в нейроэндокринных центрах гипоталамуса, регулирующих соматические (прием пищи, метаболизм, расход энергии) и эндокринные (репродуктивная, гормональная) функции. При ожирении происходит поломка в регуляторной системе и, как правило, развивается лептинорезистентность. У здоровых лиц с нормальной массой тела лептин и инсулин, пройдя через гемато-энцефалический барьер, действуют на аркуатные ядра гипоталамуса и осуществляют регуляцию пищевого поведения человека. Очевидно, что нарушение со стороны этой транспортной системы, ведущее к инсулинорезистентности и лептинорезистентности, лежит в основе ожирения у многих больных вследствие невозможности прохождения в мозг этих сигналов. Известны несколько нейротрансмиттеров (нейропередатчиков), которые контроли-

Меридиа®: фармакологическая стратегия контроля над перееданием



Рис. 2. Точка применения действия Меридиа.

руют катаболические процессы (снижение приема пищи, повышение расхода энергии) или имеют анаболические эффекты. Известны два нейротрансмиттера, влияющие на катаболические процессы. Это серотонин и норадреналин.

Арсенал фармацевтических средств для лечения ожирения очень ограничен и в настоящее время включает препараты периферического действия (орлистат) и центрального действия Меридиа (сIBUTРАМИН). Действие Меридиа как раз и направлено на повышение активности передатчиков нервного импульса — серотонина и норадреналина. Препарат не стимулирует выработку медиаторов, а селективно тормозит их обратный захват (рис. 2). Повышение концентрации эндогенного серотонина и норадреналина в синаптической щели ускоряет прохождение сигнала к центрам регуляции пищевого поведения в ЦНС [9].

Накопление серотонина в межнейрональной щели усиливает и пролонгирует чувство насыщения, тем самым, способствуя снижению потребления пищи. Это один из основных механизмов действия Меридиа, способствующий нормализации пищевого поведения пациента. Наряду с этим, Меридиа увеличивает расход энергии, за счет активации β_3 и β_2 адренорецепторов жировой ткани и тем самым инициирует липолиз за счет стимуляции термогенеза.

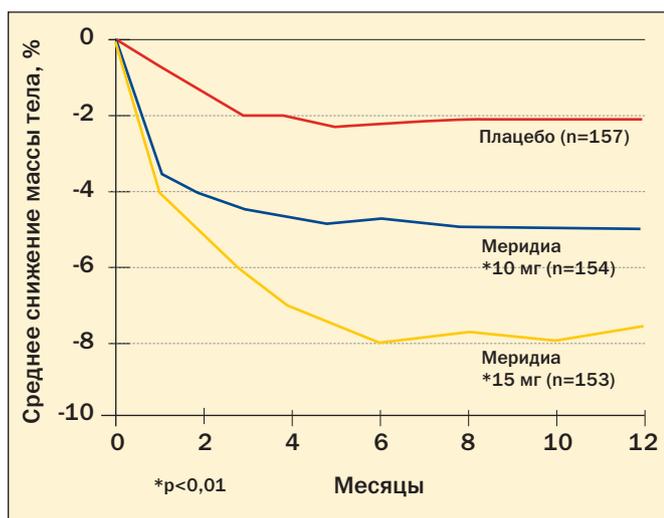


Рис. 3. Дозозависимый эффект Меридиа на массу тела.

Таким образом, Меридиа регулирует обе стороны энергетического баланса — уменьшает потребление и увеличивает расход энергии.

Рис. 3 демонстрирует влияние Меридиа на массу тела. В плацебо контролируемом исследовании показан дозозависимый эффект препарата. Как видно из представленного рисунка 10 мг препарата способствуют снижению веса на 5% и более от исходной массы тела, что свидетельствует о его высокой эффективности. В группе пациентов, принимавших препарат в дозе 15 мг, уже через 6 месяцев снижение веса превысило более чем 8% от исходной массы тела и поддерживалось в течение всего периода наблюдения. На фоне лечения Меридиа происходит улучшение показателей липидного спектра (рис. 4). Уровень триглицеридов снизился на 20%. Показательно, что уровень ЛПВП повысился на 21%, при снижении показателей ЛПНП, свидетельствующее о нормализации липидного обмена. Ряд наблюдений свидетельствует о положительном влиянии Меридиа на углеводный и липидный профиль у больных сахарным диабетом типа 2. На рис. 5 представлены эффекты Меридиа на липидный профиль у больных сахарным диабетом типа 2.

Важным механизмом действия препарата является уменьшение скорости метаболизма, происходящее в процессе снижения массы тела [11]. Это способствует удержанию достигнутой массы тела в процессе терапии. Помимо снижения массы тела, терапия Меридиа сопровождается положительной динамикой со стороны показателей липидного и углеводного обмена [10].

Согласно рекомендациям, Меридиа назначается перед завтраком по 10 мг 1 раз в день. Через 4 недели оценивают эффект препарата и если снижение веса составило менее 2 кг, то суточную дозу увеличивают до 15 мг. Терапию Меридиа следует прекратить, если в результате 12 недельного лечения не удалось достичь снижения массы тела на 5% от исходного веса [8].

К побочным эффектам при приеме препарата относятся сухость во рту, головная боль, бессонница и запор. В ряде случаев лечение может сопровождаться снижением эффективности гипотензивной терапии [12]. Препарат противопоказан при рефрактерной (неконтролируемой) артериальной гипертензии, тяжелой ИБС, недостаточности кровообращения. Другими противопоказаниями являются почечная и печеночная недостаточность, эпилепсия, закрытоугольная глаукома.

Учитывая норадренергический компонент действия Меридиа, необходимо мониторировать параметры артериального давления и частоты сердечных сокращений. Однако следует отметить, что снижение веса на фоне приема Меридиа способствует в свою очередь снижению артериального давления, т.е. снижение веса нивелирует возможное повышение АД, обусловленное активностью норадреналина.

В настоящее время опубликованы данные начального международного многоцентрового исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) [14]. Данное исследование проводится в 300 центрах в 16 странах мира и посвящено изучению влияния сниже-

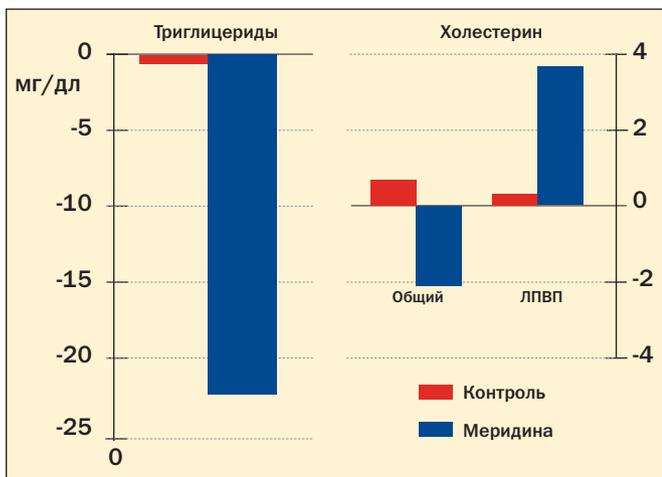


Рис. 4. Влияние Меридиа на липидный спектр.

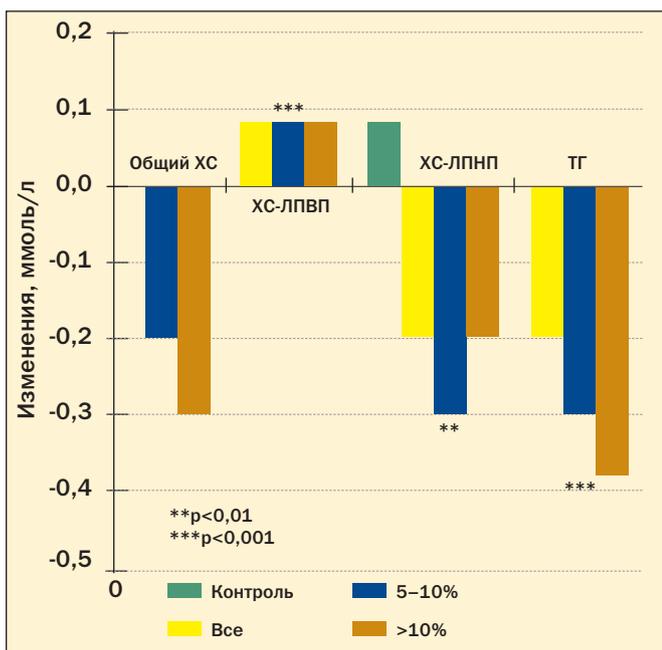


Рис. 5. Влияние Меридиа на липидный профиль у больных СД типа 2.

ния веса при помощи препарата Меридиа на параметры сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов из группы высокого риска по сердечно-сосудистой патологии. В исследование включены 9 000

6-недельный, одинарный слепой начальный период

Исходные показатели:

Масса тела: 95 кг
САД/ДАД: 140/70 мм.рт.ст.
ЧСС: 71 уд/мин

Изменения в конце 6-недельного периода лечения:

Масса тела: -2,2 кг ($p < 0,001$)
Объем талии: -2 см ($p < 0,001$)
САД/ДАД: -3/-1 мм.рт.ст. ($p < 0,001$)
ЧСС: +1,5 уд/мин ($p < 0,001$)

Все показатели показаны в виде средних

пациентов с ожирением и избыточной массой тела в возрасте старше 55 лет, имеющие высокие сердечно-сосудистые риски. Данные первоначального этапа исследования подтвердили не только высокую эффективность, но и безопасность Меридиа даже у пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, ожирение является широко распространенным хроническим заболеванием, патофизиологические особенности развития которого требуют наряду с изменением образа жизни назначения лекарственной терапии. Действие препарата Меридиа является патогенетическим и направлено на оба звена энергетического баланса – потребление и расход энергии. Меридиа повышает активность нейротрансмиттеров – серотонина и норадреналина, путем селективного ингибирования обратного захвата этих моноаминов из межнейрональной щели в центральной нервной системе. Благодаря такому эффекту препарат вызывает быстрое наступление чувства насыщения и тем самым способствует снижению количества принимаемой пищи. С другой стороны, препарат повышает расход энергии за счет дополнительного теплообразования. Удобство в применении (1 раз в сутки), хорошая переносимость и высокая эффективность позволяют рекомендовать Меридиа (сIBUTРАМИН) для лечения ожирения и избыточной массы тела, как без, так и с сопутствующими заболеваниями.

Литература

- Aronne L.J., Segal R.K. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications // *Obes Res*-2002; 10(1): 14S-21S.
- Barbato JE, Zuckerbraun BS, Overhaus M, et al. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* -2005;289:H228-H236
- Caballero AE: Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease.// *Obesity Research* -2003;11:1278-89
- Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, et al: Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men.// *Diabetes*-1998; 47:953-960
- Kahn BB, Flier JS: Obesity and insulin resistance.// *J Clin Invest* -2000;106:473-81
- Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J: Childhood obesity.// *J Clin Endocrinol Metabol* -2004;89-9:4211-18
- Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // *Diabetes Care*. - 1993; 16 (4): 621-629.
- Ожирение /под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство М.; 2004.
- Bray G.A., Greenway F.L. Current and potential drugs for treatment of obesity // *Endocr Rev* 1999;20:805-75.
- Fisher B. L., Schauer P. Medical and surgical options in the treatment of severe obesity//*Am. J. Surg.* 2002; 184: 9-16.
- Poston W. S. C., Foreyt J. P. Sibutramin and the management of obesity // *Expert Opin. Pharmacoter.* 2004; 5: 633-642.
- Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T., et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients // *Lancet* 1998;352:167-72.
- Julia A Ello-Martin et al. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(suppl): 236S-41S
- Van Gaal et al. *Endocrinologia Metabolismo & Nutri o.* Sep 2006;15(5):270. Abst. CO 30.