

Ксеникал в комплексном лечении пациентов с избыточной массой тела и ожирением

М.Л. Максимов

ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава, Москва
и.о. ректора, Член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук П.В. Глыбочко

Резюме. В статье представлена доказательная база эффективности и безопасности оригинального лекарственного препарата Ксеникал в комплексном лечении пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Подчеркивается, что приведенные данные клинических исследований описывают свойства именно оригинального препарата Ксеникал (XENICAL®), а не его дженерических производных. Дженерический препарат Орсотен отличается от оригинального препарата Ксеникал по физико-химической структуре, что может повлечь за собой повышение случаев аллергических реакций, а также привести к увеличению частоты и выраженности побочных эффектов. *Ключевые слова:* ожирение, Ксеникал, дженерики.

Resume. This article shows a significant efficacy and safety data of original drug Xenical in complex treatment of overweight and obesity patients. It is emphasized that this data describe properties of original Xenical, but not generics. The generic drug Orsoten has completely different physicochemical characteristics comparing to Xenical, this differences may lead to increase in allergic reactions and increase of frequency and intensity of side effects. *Key words:* obesity, Xenical, generics.

Ожирение стало одним из самых распространенных хронических заболеваний современности и представляет серьезную медико-социальную проблему. Высокая распространенность этой патологии обусловлена урбанизацией, снижением физической активности и доступностью калорийной пищи [1, 2]. По данным ВОЗ, в мире насчитывается 300 млн больных ожирением, и около 1,7 млрд имеет избыточную массу тела. Лидирующую позицию занимают США, Германия и Канада. Например, в США 34% взрослого населения имеют избыточную массу тела и 27% – ожирение. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение. Количество людей с избыточной массой тела увеличивается на 10% каждые 10 лет [3–8]. Это позволило ВОЗ определить ожирение как неинфекционную эпидемию XX и XXI веков [9–11].

Ожирение представляет собой хроническое гетерогенное прогрессирующее заболевание, связанное с рядом генетических, поведенческих, внешнесредовых, гормональных и неврологических факторов, приводящих к нарушениям пищевого поведения, всех видов метаболизма и энергетическому дисбалансу. Ожирение развивается при избыточном потреблении калорий, превосходящим их расходование в организме. Современный образ жизни характеризуется малой подвижностью, низкой мышечной активностью, потреблением высококалорийной пищи. Ожирение приводит к развитию многочисленных заболеваний, высокой инвалидизации, снижению трудоспособности и продолжительности жизни. Ожирение приводит к нарушению функции дыхания, потому что тяжелая грудная стенка ограничивает амплитуду дыхательных движе-

ний, а накопившийся жир в брюшной полости ограничивает подвижность диафрагмы, что вызывает самую частую жалобу тучных – одышку при умеренной физической нагрузке. Нередко причиной смерти тучного пациента становится синдром обструктивного апноэ во сне. Многочисленные исследования последних лет идентифицировали ожирение как ключевую причину развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД2) и метаболического синдрома (МС), которые относятся к наиболее значимым проблемам здравоохранения большинства стран мира [1, 3, 7, 12].

Сочетание гормональных и метаболических нарушений, таких как абдоминально-висцеральное ожирение, нарушение углеводного, пуринового, липидного обмена, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, нарушение дыхания во время сна и артериальная гипертензия (АГ), патогенетически тесно связанные между собой, являются составляющими компонентами МС. Выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при своевременном лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а с другой – предшествует возникновению таких болезней, как СД2 и атеросклероз [12–18].

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [19, 20]. У лиц с ожирением вероятность развития АГ на 50% выше, чем при нормальной массе тела [21]. Наличие МС повышает риск развития СД2 в 3–6 раз. Ожирение I степени увеличивает риск развития СД2 в три раза, II степени – в пять раз и III степени – в десять раз [12, 22, 23]. МС ассоциируется со снижением фильтрационной функции почек, мик-

роальбуминурией [24], повышением жесткости стенок артерий [25], гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), диастолической дисфункцией, увеличением размеров полости ЛЖ [26], утолщением стенки сонной артерии [27], причем многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия АГ [6, 28].

Лечение ожирения является сложной и еще окончательно нерешенной проблемой. Данные международных исследований свидетельствуют о том, что в 90–95% случаев не удается на длительное время снизить массу тела [14, 29]. В отчете NIH/NHLBI (National Institutes of Health National Heart, Lung, Blood Institute) приведена сравнительная оценка эффективности диеты, физической нагрузки, поведенческой терапии, фармакотерапии и оперативного лечения ожирения, на основании которой эксперты пришли к выводу, что наилучшие результаты дает комбинированная терапия – поведенческая в сочетании с лекарственной [1, 29–31].

Лечение пациентов с МС должно быть направлено на основные звенья патогенеза синдрома: ожирение, инсулинорезистентность, а также ассоциированные с ним нарушения углеводного обмена, дислипидемию и АГ. Основными целями лечения больных с МС являются снижение массы тела, особенно уменьшение висцеральной жировой ткани, достижение хорошего метаболического контроля, оптимального уровня АД, предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, увеличение продолжительности жизни, а у тучных больных с СД2, помимо перечисленного, – улучшение гликемического контроля. Ожирение – это настолько мощный фактор риска ССЗ, что борьба с ним является чрезвычайно важной составляющей профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Начальной задачей терапии ожирения является снижение массы тела на 5–10% от исходной. Более интенсивное снижение массы тела может быть рекомендовано больным с морбидным ожирением (ИМТ > 40), с синдромом обструктивного апноэ, перед проведением плановых хирургических операций [6, 8, 12, 31].

Гипокалорийное питание и повышение физической активности являются основой программы по снижению массы тела, однако только при их применении часто довольно трудно достичь желаемого эффекта. Еще труднее, снизив массу тела, поддержать ее на достигнутом уровне. Поэтому столь важна роль медикаментозной терапии ожирения. В настоящее время в России разрешено к применению только два лекарственных препарата для лечения ожирения. Это препарат периферического действия – орлистат и центрального действия – сибутрамин. Являясь ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина, сибутрамин пролонгирует действие нейротрансмиттеров мозга, регуляторов аппетита, а с другой стороны, препарат увеличивает скорость метаболизма, индуцируя термогенез [1, 2, 7, 8, 12, 17, 32, 33].

Орлистат – препарат, не имеющий системного влияния, оказывает ингибирующее воздействие на желудочно-кишечные липазы – ключевые ферменты, участвующие в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов.

Оригинальный препарат орлистата имеет торговое название Ксеникал (XENICAL®), разработан в Швейцарии фармацевтической компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», существующей уже более 100 лет. Ксеникал действует местно в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) посредством ковалентного связывания с активными сериновыми остатками желудочных и панкреатических липаз. Представляет собой стабильное производное липстатина, который синтезируется микроорганизмом *Streptomyces toxytricini*. Он содержит N-формил-L-лейцин-эфирную боковую цепь и бета-лактоновое кольцо, которое очень важно для антилипазной активности орлистата. Орлистат обладает высокой липофильностью и практически нерастворим в воде. Принятый с пищей, содержащей жиры, орлистат смешивается с каплями жира в желудке (липофильность) и блокирует активный центр молекул липаз, не позволяя ферментам расщеплять жиры (триглицериды). Нерасщепленные триглицериды не могут всосаться в кровь и выводятся с калом. Подавление активности желудочно-кишечных липаз приводит к тому, что около 30% триглицеридов пищи не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты, что способствует снижению массы тела, а также помогает удержать результат на достигнутом уровне. Ксеникал наиболее эффективен у пациентов, предпочитающих жирную пищу [2, 7, 12, 17, 32, 34–36].

Доказательства эффективности Ксеникала получены в многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях различной продолжительности [36]. Результаты крупных исследований XXL (Xenical ExtraLarge study), XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) и X-PERT (Xenical Prospective Evaluation in Real Practice Treatment) подтвердили эффективность терапии Ксеникалом для снижения массы тела по сравнению с исходной и плацебо как при проведении терапии в рутинной клинической практике, так и в клинических исследованиях. Снижение массы тела в исследовании XXL в течение 6–9 месяцев лечения составило в среднем 10,8 кг и 6,9 кг в течение 4 лет в исследовании XENDOS. У 87% пациентов, принимавших участие в исследовании XXL, было зафиксировано снижение массы тела на 5% и более, а у 50% пациентов масса тела снизилась на 10% и более; в среднем снижение массы тела от исходной составило 10,7%. Хотелось бы отметить, что при терапии Ксеникалом не требуется резких ограничений суточной калорийности. Так, в исследовании X-PERT снижение массы тела было практически одинаковым при комбинации орлистата с разной степенью уменьшения калорийности пищи: на 500 ккал – 11,4 кг, на 1000 ккал – 11,8 кг [37–39].

Результаты крупных клинических исследований Ксеникала показали, что снижение массы тела, в том числе и массы висцеральной жировой ткани, оказывало благоприятное воздействие на имевшиеся у пациентов кардиометаболические факторы риска. По данным исследований XXL, XENDOS и X-PERT, снижение массы тела на фоне терапии орлистатом 120 мг приводило

к значимому снижению уровней систолического и диастолического давления через год терапии, причем это влияние сохранялось в течение 4 лет [37–39, 41]. Применение Ксеникала у пациентов с ожирением сопровождается снижением риска возникновения сердечно-сосудистых событий вдвое [39, 42], замедлением развития и прогрессирования СД2, уменьшением потребности в пероральных сахароснижающих, антигипертензивных и гиполипидемических препаратах [37–39].

Результатами снижения всасывания алиментарного жира на фоне терапии орлистатом являются улучшение постпрандиальных показателей липидов крови и снижение уровней ХС и ЛПНП, что также было показано в клинических исследованиях. Так, в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании Muls E. и соавт. с участием 294 пациентов с ожирением (ИМТ 27–40) и гиперхолестеринемией при назначении Ксеникала было достигнуто более значимое снижение уровня общего холестерина (ОХ) через 24 недели терапии по сравнению с плацебо: $-8,37$ ммоль/л ($p < 0,001$) (LSM различия при сравнении с плацебо). Терапия Ксеникалом также значимо снижала уровень ХС-ЛПНП по сравнению с плацебо ($-10,7\%$ и $-0,7\%$ соответственно ($p < 0,001$)), при оценке минимально значимых средних показателей с использованием метода наименьших квадратов (LSM) различия составили $10,0$ ммоль/л. Более того, количество пациентов, достигших снижения уровня ХС-ЛПНП на $\geq 10\%$ и $\geq 20\%$, было выше в группе терапии Ксеникалом по сравнению с плацебо: $54,4\%$ и $25,2\%$; $23,8\%$ и $12,6\%$ соответственно. Оценка вышеприведенных данных показывает, что концентрации ОХ и ХС-ЛПНП снижались на $0,05$ ммоль/л и $0,02$ ммоль/л соответственно на килограмм потерянной массы тела. У пациентов, находившихся на терапии Ксеникалом, отмечалось независимое от снижения массы тела выраженное уменьшение уровня ХС-ЛПНП [43].

По данным Kelley D.E. и соавт., при терапии Ксеникалом у пациентов с СД2 улучшалась чувствительность к инсулину через 6 месяцев терапии (при оценке с использованием метода гликемических клэмпов) [44].

Увеличение массы тела на фоне сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 является серьезной проблемой, поскольку большинство из них уже имеют избыток веса. Для эффективной терапии СД2 часто необходимо назначение большого количества фармацевтических препаратов, при этом прием каждого препарата ассоциируется с развитием разных побочных эффектов, которые препятствуют нормализации гликемического контроля и приверженности этой терапии. Поэтому любой терапевтический режим, позволяющий прекратить или снизить дозу принимаемых препаратов, обладает рядом преимуществ по сравнению с режимом, который не имеет таковых. Как показали три клинических исследования, проведенные у пациентов с СД2 и избыточной массой тела или ожирением, терапия Ксеникалом сопровождается улучшением гликемического контроля в такой степени, которая позволяет снизить дозы сахароснижающих препаратов у $17,1$ – $54,9\%$ пациентов. Тогда как только у $8,2$ – $30,9\%$ пациентов, которые принимали плацебо, удалось снизить дозы принимаемых сахароснижающих препаратов [45–47].

Таким образом, полученные данные показывают, что терапия Ксеникалом приводит к значимому снижению массы тела, а также способствует улучшению профиля кардиометаболических факторов риска у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Стоит особо подчеркнуть, что приведенные выше данные клинических исследований описывают свойства только оригинального препарата Ксеникал [7, 17, 32, 37–47], а не его дженерических производных, которые имеют данные по биоэквивалентности, но не эквивалентности терапевтической, как и большое число других дженериков, присутствующих на российском фармацевтическом рынке [48–51].

Оригинальным называется лекарственный препарат, ранее неизвестный и впервые выпущенный на рынок фирмой-разработчиком или патентодержателем, прошедший полный цикл доклинических и клинических исследований, защищенный патентом на срок до 20 лет. Разработка, исследование и продвижение на фармацевтический рынок нового лекарственного средства — очень дорогостоящий и длительный процесс, который впоследствии и определяет цену оригинального препарата. Дженерик — это воспроизведенный лекарственный препарат, имеющий тот же состав действующих веществ и биоэквивалентный оригиналу, может отличаться от оригинального препарата по составу вспомогательных веществ, должен размещаться на рынке после окончания срока действия патентной защиты оригинального препарата. Более низкая стоимость дженериков обусловлена отсутствием трех этапов клинических исследований, так как для регистрации проводится только исследование биоэквивалентности. 50% себестоимости дженерика составляет стоимость активной субстанции, остальная часть расходуется на рекламу и продвижение дженерика. Для снижения стоимости фармацевтические компании либо изменяют методы синтеза, либо ищут возможность приобретения наиболее дешевых субстанций. Различна технология производства, возможна разная степень очистки. Зачастую активная субстанция приобретает в странах, мало доступных для контроля: Китай, Индия, Вьетнам. Другими словами, источниками низкой стоимости дженерических лекарственных средств являются: отсутствие клинических исследований; сравнительных клинических исследований с оригиналом; изучения профиля безопасности. Генерическая замена — один из наиболее очевидных способов снижения стоимости лечения и увеличения доступности терапии, активно используемый во всем мире. В законе РФ «О лекарственных средствах» (1998 г.) введено определение понятия «воспроизведенные лекарственные средства» без указания на то, что они являются копиями или аналогами оригинальных препаратов [50, 51, 52, 53, 54].

Полностью ли эквивалентны оригинальные лекарства и дженерики? Сопоставимость брендовых (оригинальных) и воспроизведенных (дженериковых) лекарственных средств нередко подвергается сомнению. С точки зрения химии действующее вещество одно и то же. Хотя дженерики и оригинальные медикаменты должны содержать одни и те же активные компоненты, иметь одинаковый способ применения, обладать одной и той же силой, качеством, степенью очистки и фарма-

кологической принадлежностью, они могут различаться, например, по составу примесей, которые должны быть инертными, но вовсе необязательно являются таковыми [55, 56]. В сущности, биоэквивалентность — это эквивалентность скорости и степени всасывания (биодоступности) оригинала и дженерика в одинаковых дозах по концентрации в жидкостях и тканях организма. Исследование на биоэквивалентность обязательно проводится для всех дженерических препаратов. Естественно, биоэквивалентность — это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности и безопасности препарата [51, 57].

Однако не только фармацевтическая и биоэквивалентность определяет тождественность оригинального препарата с дженериком, но также и терапевтическая эквивалентность, данные по которой у многих дженерических лекарственных средств отсутствуют. Дженерик терапевтически эквивалентен другому препарату, если по результатам клинических исследований обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность установлены. Обычная практика в Российской Федерации такова: после регистрации оригинального препарата появляются компании-производители, желающие зарегистрировать копию, приводя в качестве научной «подкладки» данные исследований оригинала. При этом упоминается международное непатентованное наименование, а то, что в исследовании использовалось конкретное лекарство, имеющее свое название и, как правило, иную технологию изготовления, умалчивается [51, 57].

Экономическая целесообразность применения дженериков также является спорной. Относительно низкая стоимость дженериков, их основное и, скорее, единственное преимущество перед оригинальными средствами, рассматриваемое в отрыве от их качества (включая эффективность и безопасность), может обернуться на практике более высокой стоимостью лечения. Помимо медицинских последствий, сопряженных с приемом препарата, существуют также финансовые потери, когда в случае ухудшения состояния приходится увеличивать объем медикаментозного и немедикаментозного вмешательства. Если вовремя не позаботиться о сохранении адекватного контроля симптомов при переводе пациента с оригинального препарата на дженерик, всегда существует риск того, что может потребоваться госпитализация. В таких случаях любая экономия стоимости препаратов была бы сведена на нет стоимостью госпитализации, поскольку больным в стабильном состоянии, живущим дома, требуется меньше косвенных затрат [48, 53].

Как было сказано, Ксеникал является оригинальным препаратом швейцарского производства, который зарегистрирован и используется более чем в 140 странах мира, и уже более 10 лет успешно применяется в России. С 1998 года более 35 млн пациентов во всех странах мира получили терапию Ксеникалом. Ксеникал имеет доказанную в нескольких масштабных международных клинических исследованиях эффективность, хорошо переносится пациентами и является единственным препаратом с доказанной безопасностью применения в течение четырех лет [37, 38, 39, 59].

В 2008 году в России был зарегистрирован первый дженерический препарат орлистата — Орсотен (КРКА, Словения). В отличие от Орсотена безопасность Ксеникала доказана более чем в 100 клинических исследованиях. Орсотен не является копией Ксеникала, он является препаратом с тем же действующим веществом, биоэквивалентным оригиналу. Ксеникал является синтетическим, т.е. химически более чистым препаратом, орлистат же, входящий в состав Орсотена, получают с использованием полусинтетического процесса, что может вызывать нестабильность при хранении, а большее количество примесей, продуктов окисления может привести к увеличению частоты и тяжести побочных эффектов [60]. К примеру, в 1989 г. изменение в процессе производства (переход от химического синтеза к ферментативному производству) триптофана послужило причиной развития серьезного нежелательного явления (синдром эозинофилии-миалгии), ставшего причиной смерти 27 пациентов [61].

Количество и качество вспомогательных веществ и примесей далеко не всегда имеет второстепенное значение и также должно проходить проверку как минимум на безопасность. Анализ опубликованных в медицинских источниках сообщений о нежелательных лекарственных реакциях, связанных с изменениями состава выпускаемого препарата именно за счет вспомогательных веществ, может служить тому подтверждением. Так, увеличенное в 10 раз количество твердых частиц в дженерическом препарате Цефотаксима для в/в применения стало причиной нарушения микроциркуляции в тканях [62]. Химические примеси, появляющиеся в процессе синтеза того или иного лекарства могут спровоцировать токсические явления при его употреблении [63].

В результате сравнительного исследования профилей примесей в препаратах Ксеникал и Орсотен было зарегистрировано 2 примеси в препарате Ксеникал и 13 примесей в препарате Орсотен [60].

Орсотен — препарат, в состав которого входят другие вспомогательные вещества, в чем можно легко убедиться, изучив данные фармацевтических справочников или инструкцию к применению препарата. Качество наполнителей и вспомогательных веществ тоже имеет большое значение: любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки могут существенно изменить качество препарата, его биодоступность, привести к токсическим или аллергическим явлениям. Недопустимо просто переносить материалы об эффективности и безопасности, полученные на оригинальных препаратах, на воспроизведенные лекарства [49, 51, 56–58]. Таким образом, можно сказать, что только оригинальный препарат Ксеникал, в отличие от дженериков, обеспечивая пациентам с ожирением эффективное снижение и контроль массы тела, гарантирует высокую безопасность применения, доказанную в ходе многочисленных клинических исследований.

При назначении лекарственного препарата любому врачу хотелось бы быть абсолютно уверенным в том, что терапевтическая эффективность и безопасность выбранного средства соответствует существующим представлениям, но при замене оригинала дженериком в большинстве случаев такой уверенности нет.

1. Мкртумян А.М. Ожирение – проблема XXI века. Пути решения // *PMЖ* 2005; 13(7): С. 448–51.
2. Волкова Н.И., Крыжановская И.О., Лебеденко Е.Ю. Влияние терапии ожирения на основные показатели сердечно-сосудистого риска у женщин перименопаузального периода // *Артериальная гипертензия, Consilium Medicum* 2002; 8(1): С. 19–24.
3. Демидова Т.Ю., Круглова Е.Л. Ожирение, как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа // *PMЖ* 2009; 17(7): С. 450–3.
4. Кочергина И.И., Уланова К.А. Пути коррекции инсулинорезистентности и метаболического синдрома при СД 2 типа. Роль Сиофора // *PMЖ* 2007; 15(28): С. 2160–5.
5. Мкртумян А.М. Метаболический синдром // *Справочник поликлинического врача* 2007; 8: С. 30–6.
6. Александров А.А., Дедов И.И., Кухаренко С.С. Ожирение: кардиальные проблемы // *PMЖ* 2006; 14(13): С. 930–5.
7. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Ройтман А.П., Селиванова А.В. Современные возможности лечения ожирения у больных сахарным диабетом 2 типа // *PMЖ* 2005; 13(6): С. 361–6.
8. Савельева Л.В. Современный взгляд на лечение ожирения. Качество жизни // *Медицина. Сахарный диабет* 2003; С. 54–7.
9. World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic. Report of the WHO consultation on obesity. 3–5 June 1997. Geneva: WHO. 1998.
10. Lean M.E., Han T.S., Seidell J.C. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference // *Lancet* 1998; 351: P. 853–6.
11. Seidell J.C. Obesity in Europe: scaling an epidemic // *Int J Obesity* 1995; 19 (Suppl. 3): S1–S4.
12. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр) // Москва 2009.
13. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care*. 2001, 24: P. 683–9.
14. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 2000; 106: P. 473–81.
15. McFarlane S.I., Banerji M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: P. 713–8.
16. Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms // *Hypertension* 2005; 45: P. 9–14.
17. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // *Consilium Medicum* 2005; 7(9): С. 725–33.
18. Ferranini E., Natali A., Capaldo et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the study of insulin resistance (EGIR) // *Hypertension* 1997; 30: P. 1144–9.
19. Mancia G., Bombelli M., Corrao G., Facchetti R., Madotto F., Giannattasio C., Trevano F.Q., Grassi G., Zanchetti A., Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis // *Hypertension* 2007; 49: P. 40–7.
20. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpussalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *JAMA* 2002; 288: P. 2709–16.
21. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S., Larson M.G., Kannel W.B., D'Agostino R.B., Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study // *JAMA* 2002; 287: P. 1003–10.
22. Resnick H.E., Hones K., Ruotolo G., Jain A.K., Henderson J., Lu W., Howard B.V. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study // *Diabetes Care* 2003; 26: P. 861–7.
23. Schmidt M.I., Duncan B.B., Bang H., Pankow J.S., Ballantyne C.M., Golden S.H., Folsom A.R., Chambless L.E. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study // *Diabetes Care* 2005; 28: P. 2013–8.
24. Mule G., Nardi E., Cottone S., Cusimano P., Volpe V., Piazza G., Mongioli R., Mezzatesta G., Andronico G., Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage // *J. Intern. Med.* 2005; 257: P. 503–13.
25. Schilacci G., Pirro M., Vaudo G., Mannarino M.R., Savarese G., Pucci G., Franklin S.S., Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension // *Hypertension* 2005; 45: P. 1978–82.
26. Cuspidi C., Meani S., Fusi V., Valerio C., Catini E., Sala C., Sampieri L., Magrini F., Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study // *J. Hypertens.* 2005; 23: P. 875–82.
27. Kavamoto R., Tomita H., Oka Y., Kodama A., Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis // *Intern. med.*, 2005; 44: P. 1232–8.
28. Cuspidi C., Meani S., Fusi V., Valerio C., Catini E., Sala C., Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals // *J. Hypertens.*, 2005; 23: P. 1589–95.
29. Bray G.A. Contemporary diagnosis and management of obesity // *MD* 1998; 657.
30. Дедов И.И., Бутрова С.А., Савельева Л.В. Обучение больных ожирением // *М.*, 2001; 52 с.
31. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. HHS, Public Health Service (PHS); 1998.
32. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома // *Consilium Medicum* 2006; 8(5): С. 54–7.
33. Scheen A. Late breaking clinical trials. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2005; San Diego, California.
34. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксеникал.
35. O'Meara S., Riemsma R., Shirran L. et al. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity // *Obes Rev* 2004; 5(1): 51–68.
36. Hennessy S., Perry C.M. Orlistat: a review of its use in the management of obesity // *Drugs* 2006; 66(12): P. 1625–56.
37. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N. et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients // *Diabetes Care* 2004; 27(1): P. 155–61.
38. Toplak H., Ziegler O., Keller U. et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance // *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(6): P. 699–708.
39. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial // *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): P. 21–7.
40. Chanoine J.P., Hampl S., Jensen C. et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial // *JAMA* 2005; 293(23): P. 2873–83.
41. Bray G., Torgerson J., Sjostrom L. et al. Effect of orlistat in obese patients with the metabolic syndrome as defined by the NCEP (ATPIII) [abstract no. 1703-P]. in 63rd Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 2003; New Orleans, LA.
42. Didangelos T.P., Thanopoulou A.K., Bousboulas S.H. et al. The ORLlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and Type 2 Diabetes (ORLICARDIA) Study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20(9): P. 1393–1401.
43. Muls E., Kolanowski J., Scheen A. et al. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001; 25(11): P. 1713–21.
44. Kelley D.E., Kuller L.H., McKolanis T.M. et al. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2004; 27(1): P. 33–40.
45. Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B. et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study // *Diabetes Care* 1998; 21(8): P. 1288–94.
46. Kelley D.E., Bray G.A. Pi-Sunyer F.X. et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial // *Diabetes Care* 2002; 25(6): P. 1033–41.
47. Miles J.M., Leiter L., Hollander P. et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin // *Diabetes Care* 2002; 25(7): P. 1123–8.
48. Формулярный комитет РАМН. Доклад о состоянии лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации (2008 г.) // *М.*: НЬЮДИАМЕД. 2009; С. 80.
49. Белоусов Ю.Б. Состояние и перспективы применения дженериков в Российской Федерации // *М.*: Вестник НЦ ЭСМП 2003; 1.
50. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии // *Ремедиум* 2003; 7-8: С. 4–9.
51. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // *PMЖ* 2008; 16(5): 333-7.
52. Паношин Р. Оригинальные и дженериковые препараты: единство или борьба противоположностей? // *Фарм. вестник* 2003; 16: 23.
53. Шубик Ю.В. Амидарон: между оригинальным препаратом и генериками // *PMЖ* 2009; 17(4): С. 228–33.
54. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении // *Фарматека* 2003; 3: С. 103–4.

55. Guberman A., Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey // *Can. J. Neurol. Sci.* 2000; 27(1): P. 37–43.
56. Мередит П.А. Замена оригинальных медикаментозных препаратов на генерики: биоэквивалентность и терапевтическая эквивалентность различных солей амлодипина // *РМЖ* 2009; 17(18): С. 1150–7.
57. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами // *Неотложная терапия* 2004; 1–2: С. 16–7.
58. Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния // <http://medi.ru/doc/1475170.htm>.
59. Press-release F. Hoffmann – La Roche Ltd.
60. Schneider A., Wessjohann L.A. Сравнение профилей примесей в фармацевтических препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС. I Всероссийская конференция «Современные методы химико-аналитического контроля фармацевтической продукции». Абстракт, с. 173-4, Постер №19, Москва, 1-4 декабря, 2009.
61. Mayeno A.N., Lin F., Foote C.S., Loegering D.A., Ames M.M., Hedberg C.W., Gleich G.J. Characterization of "peak E," a novel amino acid associated with eosinophilia-myalgia syndrome // *Science*. 1990; 250(4988): P. 1707–8.
62. Lehr M. et al. Particulate Matter Contamination of Intravenous Antibiotics Aggravates Loss of Functional Capillary Density in Postischemic Striated Muscle // *Am. J. Respir. Crit. Care. med.* 2002; 165(4): P. 514–20.
63. Verbeeck R.K., Kanfer I., Walker R.B.. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006; 28: P. 1–6.

Максимов М.Л.

к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова
E-mail: maksim_maksimov@mail.ru