

Оценка эффективности применения Ксеникала в комплексной терапии ожирения у подростков с метаболическим синдромом

Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Савельева Л.В., Зубкова Н.А.*

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

Резюме. Проведено открытое, сравнительное, рандомизированное исследование применения Орлистата в комплексной терапии ожирения у подростков с метаболическим синдромом (IIIb фаза). Цель: оценить эффективность и безопасность применения препарата у подростков 12–17 лет с высоким риском ССЗ и СД 2 типа. В исследование включено 60 подростков с ожирением и метаболическим синдромом. Основная группа (n=30) на фоне гипокалорийного питания и аэробных нагрузок принимала Орлистат 120 мг х 3 раза в день во время еды, контрольная (n=30) группа находилась только на немедикаментозной терапии. В ходе исследования оценивались антропометрические параметры, показатели липидного, углеводного обмена, артериальное давление. Все сравнения проводились как двусторонние, с критическим уровнем значимости различий $\leq 0,05$. Результаты: на фоне проводимой терапии в течение 6 месяцев в группе Орлистат 68% подростков достигли клинически значимого снижения массы тела, что, соответственно, привело к улучшению метаболических показателей. При этом количество жира уменьшилось на -6600,00 г [7912,00; -2350,00], в группе контроля соответственно на -2235,50 г [-4700,00; 667,00] (p=0,011). Орлистат хорошо переносится пациентами. Большая часть нежелательных явлений (9 из 13 в основной группе) были легкими и могут быть отнесены к ожидаемым побочным реакциям. Вывод: в ходе исследования показана клинически значимая эффективность препарата (в сравнении с группой контроля), в сочетании с хорошими показателями безопасности его применения, у подростков 12–17 лет с ожирением и метаболическими нарушениями. *Ключевые слова:* ожирение, подростки, лечение, орлистат.

Evaluation of effectiveness of orlistat in complexed obesity treatment in teenagers with metabolic syndrome

Melnichenko G.A., Peterkova V.A., Savel'eva L.V., Zubkova N.A.*

Resume. An open, comparative, randomized study of orlistat in the combined treatment of obesity in adolescents with metabolic syndrome (IIIb phase) was held. Objective: to evaluate the efficacy and safety of the orlistat in adolescents 12–17 years with high risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes. The study included 60 adolescents with obesity and metabolic syndrome. The main group (n=30) followed a hypocaloric diet and aerobic exercises and took orlistat 120 mg 3 times daily with meals, the control (n=30) group was only on the non-drug therapy. During the study the anthropometric parameters, lipid, carbohydrate metabolism, blood pressure were evaluated. All comparisons were performed as two-way, with the critical level of significance $\leq 0,05$. Results: After 6 months therapy of orlistat 68% of adolescents achieved clinically meaningful weight loss, that led to the improvement of metabolic parameters. On therapy body fat decreased by -6600.00 g [-7912.00, -2350.00] in the control group, respectively -2235.50 g [-4700, 00; 667.00] (p=0.011). Orlistat was well tolerated by patients. Most adverse events (9 of 13 in the intervention group) were mild and can be attributed to the expected adverse reactions. Conclusion: The study demonstrated clinically significant efficacy (compared with the control group), combined with good safety records of its use in adolescents 12–17 years old with obesity and metabolic disorders. *Keywords:* obesity, adolescent, therapy, orlistat.

*Автор для переписки/Correspondence author – zunata2006@yandex.ru

По всему миру эпидемия ожирения распространяется среди детей и подростков. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, на планете около 22 млн детей младше 5 лет и 155 млн детей школьного возраста имеют избыточный вес [18]. В США за последние 10 лет количество подростков с ИМТ выше 95 процентиля увеличилось с 15,5% до 23,4% [17]. Подобная ситуация складывается и в Европе, где ожирение среди подростков в североевропейских странах возросло с 8% до 21%, а в южноевропейских с 17% до 23% [7]. В России эта проблема менее масштабна. По данным эпидемиологиче-

ского исследования, избыток массы тела и ожирение у детей 12–17 лет встречаются у 9,5% и 2,3% соответственно [1]. Однако тенденция к неуклонному росту ожирения отмечается и в нашей стране, что, несомненно, вызывает беспокойство и необходимость расширять терапевтические возможности в управлении данным заболеванием.

Актуальность проблемы определяется, прежде всего, ассоциированными с ожирением заболеваниями и осложнениями, такими как дислипидемия, нарушения углеводного обмена (в том числе сахарный диабет 2 типа (СД2)) и артериальная гипертензия.

Выявлено, что около 60% детей и подростков с ожирением имеют один фактор риска ССЗ и более 20% — два и более [5, 15]. Известно, что у трети взрослых ожирение начинается в детском или подростковом возрасте и сопровождается при этом более выраженной прибавкой веса и частотой сердечно-сосудистых заболеваний, чем ожирение, развившееся во взрослой жизни [3, 7].

Подростковый возраст является переходным периодом между детством и половой зрелостью. Именно в этот период происходит ряд изменений, приводящих к физической, психологической и репродуктивной зрелости организма. Биологические изменения в период пубертата регулируются нейросекреторными факторами и гормонами, которые ускоряют соматический рост, развитие половых желез, их эндокринную и экзокринную функции. Избыточное количество жировой ткани приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в подростковом возрасте, что нарушает процессы становления репродуктивной функции [2, 4].

Однако самих подростков, обратившихся к эндокринологу, более всего беспокоят проблемы социальной адаптации. Дети больше переживают из-за лишнего веса, чем взрослые, ведь в этом возрасте люди наиболее ранимы и чувствительны. Они чаще страдают из-за насмешек, у них снижается самооценка, развивается чувство вины. Сверстники реже дружат с полными одноклассниками вплоть до полного бойкотирования. В результате отмечается учащение невротических реакций, склонность к конфликтам или социальная изоляция, депрессии. В дальнейшем именно социальные аспекты могут быть использованы в качестве основного рычага мотивации в процессе нормализации массы тела.

Согласно консенсусу по предотвращению и лечению ожирения Американской ассоциации эндокринологов, терапия ожирения у детей до 12 лет включает в себя поведенческую терапию, обучение правильному питанию, назначение конкретных физических нагрузок [14]. В случае ее неэффективности и наличия заболеваний, ассоциированных с ожирением в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по СД2 или сердечно-сосудистым заболеваниями, у детей старше 12 лет и подростков возможно использование фармакотерапии [12]. Иными словами, назначение фармакотерапии детям и подросткам с ожирением должно рассматриваться только в комбинации с изменением образа жизни и только в тех случаях, когда модификация образа жизни сама по себе не позволяет ограничить набор массы или облегчить сопутствующие заболевания [6]. При этом выбор препаратов-кандидатов в терапии ожирения у детей 12–16 лет ограничен: сибутрамин запрещен в США и странах Европы; метформин одобрен FDA только в терапии СД2 у детей старше 10 лет, но не разрешен для лечения ожирения. На сегодняшний день единственным безопасным и эффективным средством для лечения ожирения у подростков является Орлистат (Ксеникал, производства компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Применение Орлистата в педиатрической практике (с 12 лет) в США одобрено Управлением

по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, USA; Food and drug administration) в декабре 2003 г., а Европейским медицинским сообществом (EMA, European Community) в мае 2005 г.

Орлистат оказывает ингибирующее действие на желудочно-кишечные липазы, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонком кишечнике. В результате приема этого препарата около 30% триглицеридов не всасывается. При этом Орлистат не оказывает негативного влияния на другие ферменты (амилазу, трипсин, химотрипсин). После отмены препарата его фармакологическое действие быстро прекращается, а активность липаз восстанавливается. С учетом обширной доказательной базы, подтверждающей эффективность Орлистата, как препарата выбора в комплексной терапии ожирения у подростков США и Европы [11, 13], целью нашего исследования явилась оценка безопасности и эффективности применения Орлистата (Ксеникала) в комплексной терапии ожирения у российских подростков с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Материалы и методы

В ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ (Институт клинической эндокринологии: главный исследователь, профессор Мельниченко Г.А.; Институт детской эндокринологии: главный исследователь, профессор Петеркова В.А.) проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения Орлистата в комплексной терапии ожирения и метаболических нарушений у подростков (фаза исследования — III б). На этапе скрининга обследовано 120 подростков с ожирением от 12 до 17 лет. В исследование было включено 60 мальчиков и девочек с ожирением и метаболическими нарушениями в соответствии со следующими критериями:

- индекс массы тела (ИМТ) $\geq 97\%$ для определенного пола и возраста подростка;
- наличие не менее 3 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД 2):
 - окружность талии (ОТ) $> 90\%$ для определенного пола и возраста подростка;
 - уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,3$ ммоль/л;
 - уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ХС ЛПВП $\leq 1,03$ ммоль/л у мальчиков; $\leq 1,29$ ммоль/л у девочек;
 - систолическое АД (САД) или диастолическое АД (ДАД) $> 90\%$ для определенного пола, возраста и роста подростка;
 - гликемия натощак в плазме $\geq 5,5$ ммоль/л или нарушенная толерантность к глюкозе по результатам орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ)

В исследование не включались подростки с массой тела более 120 кг, с вторичным ожирением, сахарным диабетом, заболеваниями ЖКТ, сопровождающимися диареей, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, влияющими на комплаентность подростка, наличием противопоказаний к приему Орлистата (синдром

хронической мальабсорбции, холестаз, повышенная чувствительность к препарату или любым другим компонентам, содержащимся в капсуле).

После процедуры скрининга подростки были рандомизированы (метод простой рандомизации) в две группы: в основную группу вошли 30 человек, которые на этапе снижения веса в комплексе с гипокалорийным питанием и аэробными физическими нагрузками принимали Орлистат (Ксеникал) 120 мг по 1 капсуле 3 раза в день во время основных приемов пищи; пациенты контрольной группы ($n=30$) находились только на немедикаментозной терапии. Длительность первого этапа исследования (фаза активного лечения) составила 6 месяцев. Всем подросткам через 3 и 6 месяцев проводилось измерение антропометрических показателей и клинико-лабораторное обследование. На 2-м этапе исследования (фаза динамического наблюдения) всем исследуемым было рекомендовано эукалорийное питание и ежедневные умеренные физические нагрузки. Заключительная регистрация антропометрических и клинико-лабораторных данных была проведена через 12 месяцев от начала клинического исследования.

Измерение антропометрических показателей

Измерение роста и веса подростков на всех визитах проводилось с использованием ростомера и электронных напольных весов. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался путем деления массы тела (кг) на квадрат роста (m^2). Окружность талии измерялась посередине расстояния от края реберной дуги до верхнего края подвздошной кости. Оценка ИМТ и ОТ проводилась по процентильным нормативным таблицам для определенного пола и возраста. Превышение ИМТ больше 97 процентиля расценивалось как ожирение [9].

Измерение артериального давления

Измерение АД проводилось на всех визитах в положении лежа на одной и той же руке после 15 мин. отдыха не менее 3 раз. Артериальная гипертензия диагностировалась согласно рекомендациям, разработанным экспертами всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России. Артериальная гипертензия определяется как состояние, при котором средний уровень САД и/или ДАД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 90-й %о кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Лабораторные исследования

Забор венозной крови проводился в утренние часы, натощак после 12 часового перерыва от приема пищи. На этапе скрининга всем подросткам проведен стандартный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы с определением уровня глюкозы на 0 и 120 минуте, биохимический анализ крови с определением липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), гормональный анализ крови для определения уровня ТТГ. Перед рандомиза-

цией проводился забор крови для определения уровня АЛТ, АСТ, СРБ, адипонектина. Определен уровень инсулина из замороженной сыворотки крови, взятой при проведении ОГТТ. Для оценки безопасности и эффективности лечения через 3 месяца повторно проводилось биохимическое исследование (АЛТ, АСТ, липидный спектр, глюкоза крови). Через 6 месяцев после завершения фазы активного лечения проведено полное обследование подростков, включающее биохимическое, гормональное исследование и проведение ОГТТ с определением инсулина на 0 и 120 минуте теста. По завершению исследования всем пациентам проведен биохимический анализ крови (общий холестерин, триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, АЛТ, АСТ, СРБ, глюкоза) и определен уровень адипонектина. Все лабораторные исследования проводились в клинико-биохимической лаборатории ФГБУ ЭНЦ (заведующий: Ильин А.В.).

Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось утром натощак, после предварительной подготовки перед рандомизацией и через 6 месяцев после завершения 1 этапа активной терапии (исследователи — ЛДО: к.м.н. Грябина Н.А., к.м.н. Захарова С.М., отделение функциональной диагностики, заведующая: к.м.н. Солдатова Т.В.). Изучение композиционного состава тела (количество жировой и тощей массы) проводилось на денситометре «PRODIGY, DE» по программе «Композиционный состав тела» перед рандомизацией, через 6 и 12 месяцев исследования (исследователи: к.м.н. Сазонова Н.И., к.м.н. Чернова Т.О.).

Рекомендации по питанию и физической активности

С родителями (опекунами) и подростками проведена беседа о важности соблюдения принципов рационального питания и выполнения ежедневных физических нагрузок. Всем подросткам рекомендовано гипокалорийное питание на этапе снижения веса и эукалорийное питание на этапе динамического наблюдения. При этом белков должно быть не менее 20% от калорийности суточного рациона (не менее 1 г/кг веса), углеводов — 50%, жиров не менее 30% (не более 70 г); дробное питание 4–5 раз в день (в дневное время перерывы между едой не более 4 часов), с обязательным завтраком и ужином за 4 часа до сна. В рацион питания подростков включалось не менее 400 г овощей, 2–3 шт. фруктов (кроме винограда), 2–3 порции молочных продуктов, питьевой воды не менее 2 л в день. Калорийность суточного рациона на этапе снижения веса рассчитывалась по следующей формуле: $(16,6 \times \text{вес (кг)} + 77 \times \text{рост (м)} + 572) \times 1,5 - 500$ ккал; на этапе динамического наблюдения — без вычета 500 ккал. Подросткам, включенным в исследование, рекомендована ежедневная ходьба по 60 минут в аэробном режиме.

Методы статистического анализа

Для статистического анализа был использован пакет прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics (версии 18.0), SPSS Inc., Chicago, IL,

USA. Все сравнения проводились как двусторонние, с критическим уровнем значимости различий (для признания нулевой гипотезы ошибочной) равным 0,05. Использовались методы, включающие коррекцию уровня значимости с учетом множественности сравнений, в противном случае использовалась коррекция уровня значимости по Бонферрони. Для описания показателей с интервальным типом шкалы использовались средние арифметические и стандартные отклонения. Для описания показателей с порядковым (в случае малого количества категорий) или номинальным типом шкалы указывались абсолютные частоты и доли в группе (в процентах). Дополнительно рассчитывались значения медианы, 25 и 75 перцентилей. Для оценки показателей эффективности проведен сравнительный анализ главной переменной между двумя группами к 3, 6 месяцам лечения и 6 месяцу наблюдения, используя t-тест Стьюдента с подтверждением результатов параметрического теста ранговым критерием Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В соответствии с протоколом исследование завершили 38 подростков (в основной группе – 21 человек,

в контрольной – 17). Данные о причинах выбывания из исследования приведены в таблице 1.

Характеристика групп исследования до начала терапии

В основную группу (Орлистат) были включены 19 мальчиков и 11 девочек, в группу контроля соответственно 17 и 13. Группы не различались по соотношению полов ($p=0,792$, точный критерий Фишера). Одним из основных критериев включения подростков в исследование было наличие у них метаболического синдрома (МетСи). В таблице 2 представлена частота встречаемости компонентов МетСи в основной и контрольной группе. Значимых различий по основным исследуемым антропометрическим показателям (табл. 3) и данным лабораторных исследований (табл. 4, 5) между группами не было.

При каждом посещении подростки приносили все остатки препарата, неиспользованные ими с момента предыдущего визита, чтобы оставшиеся та-

Таблица 1

Причины преждевременного выбывания из исследования			
Причины преждевременного выбывания из исследования	Группа исследования		Итого
	Орлистат	Контроль	
Полное завершение исследования	21	17	38
Нежелательное явление	1	0	1
Нежелание участвовать в исследовании	1	7	8
Выбыл по другим причинам	7	6	13
Итого	30	30	60

Таблица 2

Частота встречаемости компонентов метаболического синдрома до начала терапии			
Показатель	Группа исследования		Значимость различий, p^*
	Орлистат	Контроль	
Абдоминальное ожирение	26 (86,7%)	29 (96,7%)	0,353
Артериальная гипертония	15 (50%)	14 (46,7%)	1,000
НГН/НТГ	21 (70%)	18 (60%)	0,589
Снижение ЛПВП	10 (33,3%)	6 (20%)	0,382
Повышение ТГ	23 (76,7%)	20 (66,7%)	0,567

* Во всех случаях группы не различались по частоте исследуемых признаков, для сравнения использован точный критерий Фишера, $p>0,05$

Таблица 3

Причины преждевременного выбывания из исследования			
Показатель	Группа исследования		Значимость различий, p^*
	Орлистат	Контроль	
Возраст, лет	14,1±1,3	14,2±1,3	0,635
Рост, м	1,7±0,1	1,7±0,1	0,746
Вес, кг	92,8±15,5	88,9±14,3	0,323
ОТ, см	107,8±11,2	104,5±8,1	0,198
ОБ, см	111,1±9,4	107,9±6,3	0,132
ИМТ, кг/м ²	32,7±3,1	31,8±3,6	0,289
Жировая масса, г	39876,2±6551,6	37733,4±6051,1	0,193
Жировая масса, %	44,9±4,7	44,4±4,9	0,712
Тошная масса, г	47998,2±14241,8	47719,3±10595,7	0,932
Тошная масса, %	54,6±4,9	54,4±4,7	0,875

* Во всех случаях группы не различались между собой (уровень значимости различий $p>0,05$, t-критерий Стьюдента).

Таблица 4

Лабораторный показатель	Группа исследования		Значимость различий, p^*
	Орлистат	Контроль	
Инсулин 0 мин, мкЕд/мл	20,04±14,92	20,22±11,92	0,959
Инсулин 120 мин, мкЕд/мл	128,81±128,67	103,29±98,42	0,392
ОХЛ, ммоль/л	4,88±1,20	4,48±0,80	0,133
ЛПНП, ммоль/л	3,05±0,91	2,71±0,80	0,125
ЛПВП, ммоль/л	1,08±0,24	1,07±0,27	0,829
Триглицериды, ммоль/л	1,73±0,66	1,67±1,00	0,796
ТТГ, мкЕд/мл	2,39±1,20	2,25±1,08	0,647
Адипонектин, мг/дл	7,50±5,04	5,97±4,03	0,239
Глюкоза 0 мин, ммоль/л	5,19±0,57	5,13±0,42	0,638
Глюкоза 120 мин, ммоль/л	7,08±1,81	6,90±1,47	0,680

* Во всех случаях группы не различались между собой (уровень значимости различий $p>0,05$, t-критерий Стьюдента)

Таблица 5

Лабораторные показатели до начала терапии			
Лабораторный показатель	Группа исследования		Значимость различий, p^*
	Орлистат Ме [25; 75]	Контроль Ме [25; 75]	
АЛТ, Ед/л	23,20 [15,90; 31,20]	19,65 [14,80; 30,30]	0,706
АСТ, Ед/л	25,70 [20,80; 33,10]	25,85 [20,70; 31,90]	0,859
СРБ, мг/л	1,18 [0,84; 3,07]	1,57 [0,88; 3,93]	0,420

*Критерий Манна-Уитни

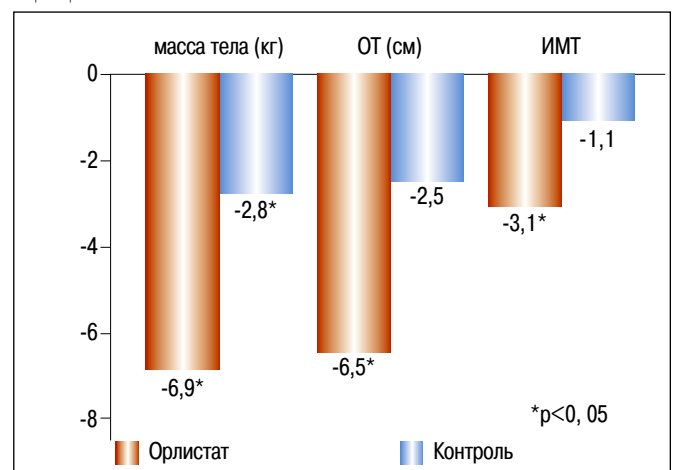


Рис. 1. Динамика антропометрических показателей через 6 месяцев

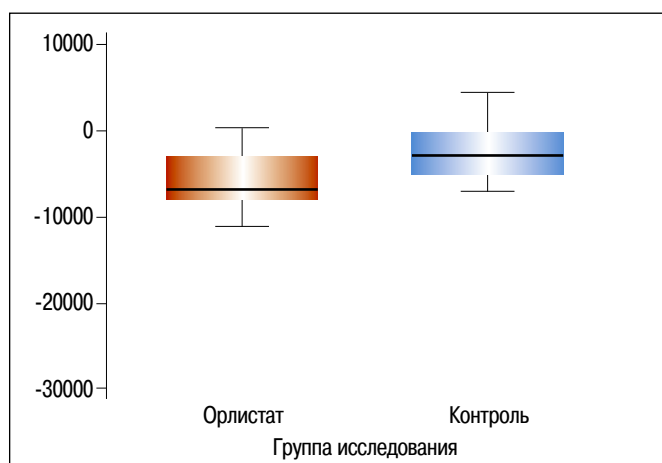


Рис. 2. Изменение массы жира (в граммах) через 6 месяцев

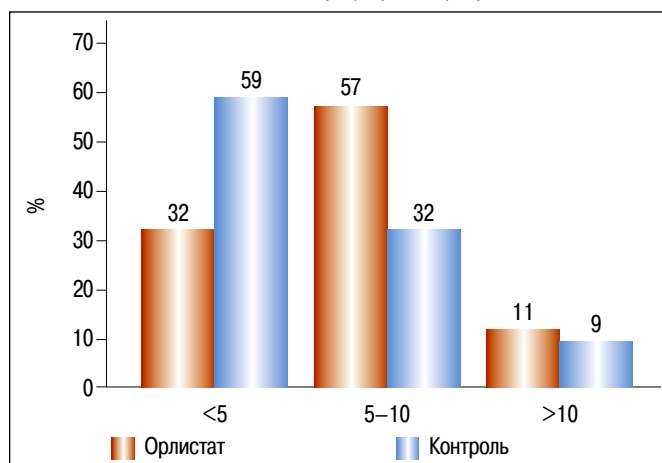


Рис. 3. Распределение подростков по динамике массы тела через 6 месяцев

блетки могли быть подсчитаны исследователем для оценки комплаентности. Больные, комплаентность которых составляла менее 80% при двух визитах подряд, расценивались как не соблюдающие требований исследования и переводились в группу контроля. У всех пациентов, принимающих Орлистат, комплаентность превышала 80% и была признана удовлетворительной.

На фоне проводимой терапии в течение 6 месяцев в основной и контрольной группе отмечалось снижение массы тела. В группе Орлистат в среднем на -6,9 кг [-8,05; -3,00], в группе контроля на -2,8 кг [-6,50; 4,10] ($p=0,038$). Изменение окружности талии в основной группе составило -6,50 см [-10,00; -2,50], а в контрольной группе -2,50 см [-6,00; 2,00]. Различия между группами статистически значимы ($p=0,019$), ОТ в основной группе уменьшилась более значительно. ИМТ в основной группе снизился на -3,09 [-3,67; -1,56], а в контрольной только на -1,11 [-2,79; 0,34], различия между группами были статистически значимыми ($p=0,033$) (рис. 1). На проводимой терапии, в большей степени масса тела снижалась за счет массы жировой ткани, что подтверждено рентгеновской денситометрией. Так, у подростков, принимавших Орлистат, количество жира уменьшилось на -6600,00 г [7912,00; -2350,00], в группе контроля соответственно на -2235,50 г [-4700,00; 667,00]. Различия между группами статистически значимы, $p=0,011$ (критерий Манна-Уитни) (рис. 2). Согласно консенсусу по про-

Таблица 6

Динамика лабораторных показателей через 6 месяцев

Изменение показателя	Группа исследования		Значимость различий, p^*
	Орлистат	Контроль	
АЛТ, Ед/л	-3,30 [-7,75; 1,55]	-2,20 [-8,80; 0,90]	0,577
АСТ, Ед/л	-4,55 [-7,60; -0,80]	-4,15 [-6,8; -0,60]	0,792
СРБ, мг/л	-0,19 [-1,52; 0,34]	-0,29 [-1,75; 0,26]	0,901
ОХЛ, ммоль/л	-0,25 [-0,70; 0,05]	-0,05 [-0,20; 0,30]	0,025**
ЛПНП, ммоль/л	-0,33 [-0,75; 0,29]	0,20 [-0,20; 0,30]	0,024**
ЛПВП, ммоль/л	0,07 [-0,20; 0,17]	0,08 [-0,14; 0,20]	0,505
Триглицериды, ммоль/л	-0,25 [-0,75; 0,15]	-0,30 [-0,70; 0,20]	0,961
Глюкоза 0 мин., ммол/л	-0,20 [-0,60; 0,10]	-0,20 [-0,50; 0,20]	0,761
Глюкоза 120 мин., ммоль/л	-0,80 [-1,70; 1,10]	-0,85 [-2,60; 0,70]	0,410

**Для тестирования нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами исследования использован непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок

Таблица 7

Лабораторные показатели через 6 месяцев

Лабораторный показатель	Группа исследования		Значимость различий, p^*
	Орлистат	Контроль	
АЛТ, Ед/л	23,20 [15,65; 26,55]	18,55 [16,00; 23,20]	0,314
АСТ, Ед/л	22,50 [19,40; 28,05]	21,70 [18,20; 24,90]	0,591

*непараметрический критерий Манна-Уитни

филактике и терапии ожирения в детском и подростковом возрасте, целью лечения является 5–10% снижение массы тела. По результатам нашего исследования, 68% подростков, принимавших Орлистат, достигли клинически значимого снижения веса, тогда как в группе контроля только 41% детей снизили массу тела более 5% за 6 месяцев лечения (рис. 3).

Положительные изменения антропометрических показателей сопровождались улучшением метаболических показателей. Через 6 месяцев в основной и контрольной группе отмечалось улучшение лабораторных показателей, но изменения были статистически незначимы. При сравнении группы не различались по величине показателей ($p>0,05$). Отсутствие значимых различий при сравнении основной и контрольной групп в большей степени обусловлено существенной дисперсией показателей эффективности в популяции исследования, нежели отсутствием клинически значимого эффекта. В этой связи была произведена оценка динамики показателей эффективности на фоне терапии в группах исследования. Статистически значимых различий между основной и контрольной группой по динамике показателей углеводного обмена, СРБ, адипонектина и печеночных трансаминаз не выявлено. В то же время были различия в динамике показателей липидного обмена. Так, ОХЛ в основной группе снизилась на -0,25 [-0,70; 0,05] ммоль/л, а в контрольной только на -0,05 [-0,20; 0,30] ммоль/л ($p=0,025$). Имелось статистически значимое различие между группами в снижении атерогенных ЛПНП (табл. 6). За 6 месяцев терапии у всех подростков, принимавших Орлистат, отмечалась нормализация уровня ОХЛ, что обусловлено не только снижением веса, но и свойством препарата уменьшать всасывание холестерина в просвете кишечника.

Исходно в данное исследование включались подростки с метаболическим синдромом. Через 6 месяцев те-

Таблица 8

Динамика лабораторных показателей через 6 месяцев

		Группа исследования		Значимость различий, р*
		Орлистат Частоты	Контроль Частоты	
Наличие желчных камней	Нет данных	3 (10,0%)	8 (26,7%)	1,000
	НЕТ	26 (86,7%)	21 (70,0%)	
	ДА	1 (3,3%)	1 (3,3%)	
Признаки холестаза	Нет данных	3 (10,0%)	8 (26,7%)	1,000
	НЕТ	27 (90,0%)	22 (73,3%)	
	ДА	0 (0%)	0 (0%)	
Эхо-признаки жирового гепатоза	Нет данных	3 (10,0%)	8 (26,7%)	0,568
	НЕТ	14 (46,7%)	9 (30,0%)	
	ДА	13 (43,3%)	13 (43,3%)	

*Точный критерий Фишера, отсутствующие данные в анализ не включались

Таблица 9

Виды нежелательных явлений

Вид нежелательного явления	Орлистат	Контроль
Жидкий стул, боли в животе	9	0
ЖКБ	1	0
ОРЗ, ОРВИ, бронхиты	3	4
Подъем артериального давления	0	2
Всего	13	6

рапии в основной группе метаболический синдром был зафиксирован только у 21% детей, включенных в исследование, в контрольной эта цифра составила 36%. Таким образом, на фоне проводимой терапии ожирения у 78% подростков основной и 64% контрольной группы снизился риск развития ССЗ и СД2.

Оценка безопасности Орлистата оценивалась через 6 месяцев терапии по следующим критериям: уровню АЛТ и АСТ, нежелательным явлениям, наличию УЗИ признаков холестаза, ЖКБ. Значения уровней АСТ и АЛТ в группах исследования через 6 месяцев не различались между собой и представлены в таблице 7.

Через 6 месяцев терапии всем подросткам было проведено повторное ультразвуковое исследование. По частоте наличия желчных камней, УЗИ-признаков холестаза, а также Эхо-признаков жирового гепатоза, основная группа (Орлистат) и группа контроля между собой не различались (точный критерий Фишера, $p > 0,05$) (табл. 8).

В таблице 9 представлены виды нежелательных явлений в основной и контрольной группах. В группе Орлистата было отмечено 9 легких нежелательных явлений, 2 НЯ средней тяжести, 2 тяжелых НЯ (жидкий стул и боли в животе); 1 СНЯ — выявление желчекаменной болезни. Жидкий стул исследователь счел связанным с приемом препарата, выявление ЖКБ —

не связанным. В группе контроля было отмечено 6 нежелательных явлений средней тяжести, не связанных с терапией ожирения. Таким образом, Орлистат хорошо переносится подростками, а его ожидаемые побочные реакции легко компенсируются по мере соблюдения диетических рекомендаций по ограничению жирной пищи.

На этапе динамического наблюдения всем подросткам рекомендовалось придерживаться принципов рационального питания и заниматься аэробными нагрузками по 60 минут в день. По завершению исследования, через 12 месяцев, было выявлено, что у 6 из 21 подростка группы Орлистата удержали достигнутый в ходе лечения результат, в группе контроля у 8 из 17 детей масса тела была стабильной. При оценке метаболических показателей статистически значимых динамических изменений и различий между группами не выявлено. На наш взгляд, отсутствие стойкого эффекта у большинства подростков связано с трудностями изменения пищевого поведения за столь короткий промежуток времени. Для поддержания массы тела и формирования здоровых привычек питания в подростковом возрасте, рекомендуемый срок приема Орлистата — 12 месяцев. Результаты нашей работы согласуются с другими международными клиническими исследованиями по оценке эффективности и безопасности Орлистата в детском и подростковом возрасте [8,10,11,13].

Выводы

1. Использование Орлистата (Ксеникала) в комплексной терапии ожирения в течение 6 месяцев у подростков с метаболическими нарушениями приводит к более значимому снижению ИМТ, массы тела, окружности талии, чем в контрольной группе, причем масса тела снижалась в основном за счет уменьшения жировой ткани
2. Применение Орлистата (Ксеникала) в комплексной терапии ожирения позволило достичь клинически значимого снижения массы ($\geq 5\%$) тела у 68% подростков с метаболическим синдромом.
3. На фоне приема Орлистата (Ксеникала) в течение 6 месяцев у подростков отмечалось клинически значимое снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП, в группе контроля эти изменения были статистически незначимыми.
4. Частота и выраженность побочных эффектов Орлистата (Ксеникал) нивелировалась диетическими изменениями и не снижала комплаентность подростков.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Савельева Л.В. и соавт. Ожирение у подростков России // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 4. — С. 30–34.
2. Дедов И. И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М.: Колор Ит Студио. — 2002.
3. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте. В кн.: Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 312–329.
4. Старкова Н.Т., Бирюкова Е.В. Ожирение у подростков. В кн.: Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство. — 2004. — С. 332–349.
5. Freedman D.S., Dietz W.H., Srinivasan S.R., Berenson G.S. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study // Pediatrics. — 1999. — № 103. — P. 1175–1182.
6. Daniels S.R., Arnett D.K., Eckel R.H., Gidding S.S., Hayman L.L., Kumanyika S., Robinson T.N., Scott B.J., St. Jeor S., Williams C.L. Overweight in chil-

- dren and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment // *Circulation*. – 2005. – № 111. – P. 1999–2012.
7. Dietz W.H., Robinson T.N. Overweight children and adolescents // *N Engl J Med*. – 2005. – № 352. – P. 2100–2109.
 8. Chanoine et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2005. – № 293(23). – P. 2873–83.
 9. Cole T., Bellizzi M.C., Flegal K.M., and Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey // *BMJ*. – 2000. – № 320. – P. 1240–1243.
 10. McDuffie J.R. et al. Efficacy of orlistat as an adjunct to behavioral treatment in overweight African-American and Caucasian adolescents with obesity-related comorbid conditions // *J Pediatr Endocrinol Metabol*. – 2004. – № 17. – P. 307–19.
 11. Kamath C.C., Vickers K.S., Ehrlich A., McGovern L., Johnson J., Singhal V., Paulo R., Hettinger A., Erwin P.J., Montori V.M. Clinical review: behavioral interventions to prevent childhood obesity: a systematic review and metaanalyses of randomized trials // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. – № 93(12). – P. 4606–15.
 12. Kavey R.E., Daniels S.R., Lauer R.M., Atkins D.L., Hayman L.L., Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 1562–1566.
 13. Norgren S. et al. Orlistat treatment in obese prepubertal children: a pilot study // *Acta Paediatr*. – 2003. – № 92(6). – P. 666–70.
 14. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion // *JCEM*. – 2008. – № 93(12). – P. 4576–4599.
 15. Srinivasan S et al. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood. The Bogalusa Heart Study // *Diabetes*. – 2002. – № 51. – P. 204–9.
 16. www.bma.org.uk/ap.nsf/content/childhoodobesity.
 17. www.iaso.org.
 18. www.who.int.

Мельниченко Г. А.	член-корр. РАМН, профессор, директор института клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ
Петеркова В. А.	член-корр. РАМН, профессор, директор института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ
Савельева Л. В.	к.м.н., заведующая отделением эндокринной терапии ЛДО ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ E-mail: larisa.savelieva@inbox.ru
Зубкова Н. А.	к.м.н., старший научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ E-mail: zunata2006@yandex.ru