Терапия ожирения: влияние Орлистата (Ксеникал) на кардиометаболические факторы риска

к.м.н. С.А. Бутрова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию как причина смертности населения в индустриально развитых странах мира, в том числе и в России, где от ССЗ ежегодно умирают около 1 млн 200 тыс. человек (около 55% общей смертности).

Ключевую роль в развитии и прогрессировании ССЗ играет охватившая весь мир эпидемия избыточной массы тела и ожирения – избыточную массу тела (ИМТ⩾25) имеют около 1,7 млрд человек, из них 312 млн страдают ожирением (ИМТ⩾30). То есть избыточный вес имеет каждый третий взрослый житель планеты.

Ожирение является установленным фактором риска развития ССЗ и сахарного диабета 2 типа (СД 2). Причем риск развития этих заболеваний прогрессивно увеличивается по мере нарастания массы тела (рис. 1).

У женщин, как показало исследование здоровья медицинских сестер (Nurses's Health Study), при ИМТ = 25 относительный риск СД 2 возрастает в 8 раз по сравнению с женщинами с ИМТ <22 и в 40 раз при ИМТ = 31. При ИМТ > 35 относительный риск СД 2 увеличивается в 93 раза. Риск коронарной болезни увеличивается в 2 раза при ИМТ = 25–28,9 и в 3,6 раз при ИМТ > 29. У мужчин при ИМТ = 31 риск развития СД 2 возрастает в 12 раз и в 42 раза при ИМТ > 35, по сравнению с мужчинами, имеющими ИМТ < 23.

Если распространенность артериальной гипертензии среди лиц с нормальной массой тела составляет 16%, то при избыточной массе тела (ИМТ 25–29,9) – 28%, а среди мужчин и женщин, страдающих ожирением, достигает 41,9 и 37,8% соответственно.

Ожирение также ухудшает течение ассоциированных заболеваний и повышает риск возникновения связанных с ними осложнений.

Особенно неблагоприятным является висцеральное ожирение, которое, являясь независимым фактором сердечно-сосудистого риска, как правило, сочетается с комплексом взаимосвязанных метаболических факторов и маркеров риска развития ССЗ и СД 2 (рис. 2), объединенных понятием метаболический синдром. Предложенные IDF в 2005 г. диагностические критерии метаболического синдрома, еще раз подтверждают значимость висцерального ожирения в развитии метаболических нарушений, определяющих в сочетании с традиционными факторами риска высокий суммарный риск развития ССЗ и СД 2 типа. Совокупность известных факторов риска ССЗ (курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, гипергликемия) и факторов, связанных с висцеральным ожирением (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛПВП, высокий уровень провоспалительных и протромбогенных маркеров), принято обозначать понятием общий кардиометаболический риск. Все факторы риска – традиционные и нетрадиционные – как самостоятельно, так и через взаимодействие друг с другом ускоряют развитие и прогрессирование атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии.

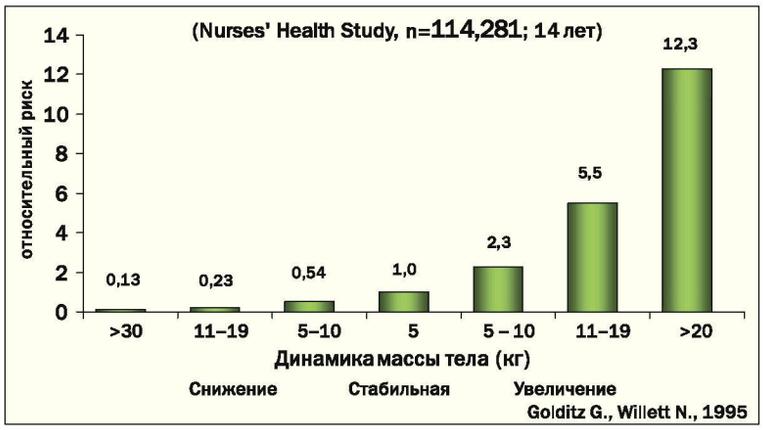

Рис. 1. Динамика массы тела и риск развития сахарного диабета

В настоящее время трудно переоценить важность эффективного лечения ожирения, приоритетом которого является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и их осложнений.

Поскольку жировая ткань, особенно висцеральная, является основополагающей в развитии кардиометаболических нарушений (рис. 3), центральное место в комплексном лечении больных ожирением занимают мероприятия, направленные на снижение массы жировой ткани в организме. Снижение массы тела, как правило, приво-

Рис. 2. Висцеральное ожирение ассоциировано с множественными кардиоваскулярными факторами риска

дит к позитивным изменениям показателей всех метаболических факторов и маркеров риска, причем на любой стадии развития процесса. И как следствие – замедлению прогрессирования имеющихся нарушений, отсрочке начала медикаментозной терапии или уменьшению доз и количества препаратов, применяемых для лечения отдельных метаболических составляющих или заболеваний. Подтверждением служат результаты исследований по изучению эффективности уменьшения массы тела при изменении образа жизни в предупреждении развития СД 2. Так, в исследованиях Diabetes Prevention Study, проведенного в Финляндии, и Diabetes Prevention Program, выполненного в США, у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе умеренное снижение массы тела (на 5–7 кг) уменьшает на 58% риск развития СД 2.

Согласно современным рекомендациям, клинически значимым считается снижение массы тела на 5% от исходной величины. Для пациентов с ИМТ > 35 целью терапии является снижение массы тела на 10% от исходной, поскольку именно при таком снижении происходит существенное (на 30%) уменьшение массы атерогенной жировой ткани и значимое стойкое улучшение показателей факторов риска.

Поскольку основными детерминантами ожирения являются избыточное питание в сочетании с недостаточной физической активностью, основу лечения пациентов с ожирением составляет модификация образа жизни (изменение характера и стереотипа питания, повышение физической активности, отказ от курения и злоупотребления алкоголем). Рекомендуется сбалансированное антиатерогенное гипокалорийное (с умеренным дефицитом энергоемкости суточного рациона в 500–600 ккал) питание на этапе снижения массы тела и эукалорийное на этапе ее поддержания. Потребление жира должно составлять не более 25% от суточной калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров – менее 7%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, холестерина 200–300 мг; потребление клетчатки – более 30 г в сутки и не более 5 г поваренной соли. При нарушениях углеводного обмена резко ограничивается прием простых углеводов и наполовину от привычного уменьшается потребление сложных. Помимо рационального питания и отказа от вредных привычек необходимо увеличение физической активности (умеренной интенсивности аэробные физические нагрузки – дозированная ходьба, плавание и т.п. – не менее 5 раз в неделю по 40 минут).

Лечение ожирения – довольно сложная задача, поскольку это хроническое, склонное к частым рецидивам заболевание, требует систематического пожизненного лечения. На практике длительное соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни трудно осуществимо, так как требует устойчивой мотивации и значительных усилий со стороны пациентов. Статистика свидетельствует – не более 10% больных ожирением на фоне традиционной терапии могут достичь желаемых результатов лечения.

Реального повышения эффективности терапии ожирения и приверженности больных к лечению можно добиться с помощью фармакопрепаратов, которые могут назначаться больным с ИМТ ⩾ 30, а при наличии факторов риска и/или ассоциированных заболеваний при ИМТ ⩾ 27. Причем важно отметить, что фармакотерапия эффективна лишь в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни.

Орлистат (Ксеникал, фирма «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) – специфический ингибитор желудочных и панкреатических липаз приводит к торможению расщепления и всасывания около 30% жиров пищи, при дозе препарата по 120 мг три раза в день. Одновременно препарат уменьшает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, что снижает растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя тем самым снижению уровня холестерина в плазме крови. Ксеникал не оказывает системных воздействий, а побочные эффекты, как правило, преходящие и в большинстве случаев прекращаются в течение первых

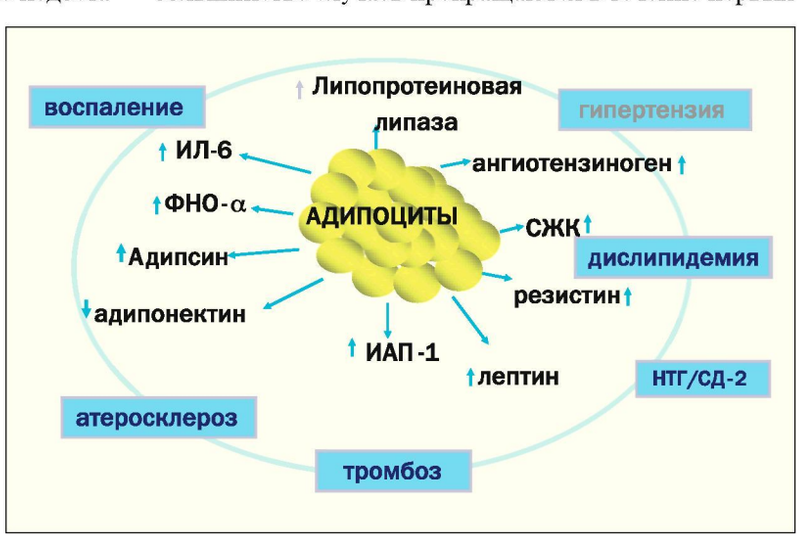

Рис. 3. Жировая ткань – определяющий фактор кардиометаболических нарушений

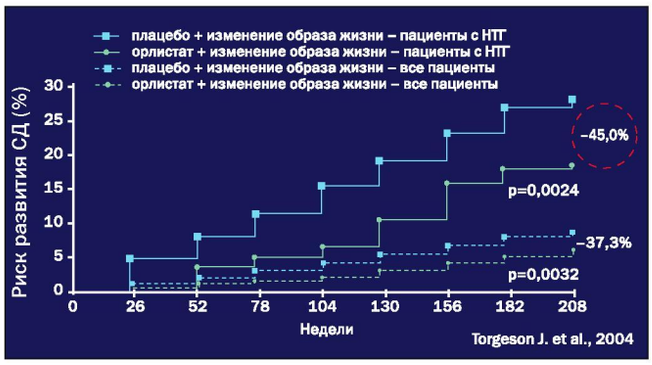

Рис. 4. Орлистат 120 мг снижает риск развития СД 2 типа у пациентов с ожирением (исследование XENDOS)

недель терапии при ограничении потребления жира до 30% от калорийности суточного рациона.

Эффективность препарата доказана многими рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями. Ранние краткосрочные исследования эффективности Орлистата (3 месяца) показали дозозависимый эффект препарата (оптимально эффективная доза – 360 мг в день), а также его более высокую эффективность в отношении снижения массы тела по сравнению с плацебо.

У пациентов, получавших орлистат в сочетании с гипокалорийной диетой, снижение массы тела составляло 4,7–10,3 кг, в то время как пациенты, получавшие плацебо, теряли от 0,9 до 6,4 кг ($p<0,05$). Снижения массы тела на $\geqslant 5\%$ от первоначальной достигли 45,7–65,7% больных на орлистате и 22,6–43,6% на плацебо. Потери массы тела на $\geqslant 10\%$ смогли достичь на фоне орлистата 26,2–38,9% и на плацебо – 11,3–24,8% больных. Уменьшение окружности талии (маркер накопления висцерального жира) составило 4,8–6,0 см у принимавших орлистат, по сравнению с 1,9–4,1 см у получавших плацебо ($p<0,05$).

Более того, применение препарата (более 6 мес.) существенно снижало частоту повторного набора массы тела (рецидив заболевания) – 35,2% против 63,4% на фоне плацебо; причем через 2 года лечения 57,1% больных, принимавших орлистат, удерживали снижение массы тела на $\geqslant 5\%$, тогда как среди принимавших плацебо лишь 37,4%.

Полученные к настоящему времени результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности ксеникала различной длительности (от 7 мес. до 4 лет) и его применения в общей клинической практике позволили в полной мере оценить практическую значимость препарата в лечении ожирения и ассоциированных с ним кардиометаболических факторов риска.

В исследовании XENDOS (Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) с участием 3304 пациентов было показано, что лечение орлистатом в сочетании с изменением образа жизни в течение 4 лет приводило к уменьшению массы тела в среднем на 6,9 кг и сопровождалось снижением относительного риска развития СД 2 на 37% по сравнению с плацебо у всех обследованных, а у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) на 45% (рис. 4).

Анализ результатов наиболее крупных исследований эффективности применения ксеникала у больных, страдающих ожирением с ассоциированными нарушениями и/или заболеваниями (n>19000) – исследование XXL (Xenical Extra Large), X-PERT (Xenical Prospective Evaluation in Real Practice Treatment) и XENDOS – показал, что прием ксеникала позволял 73–87% пациентов снизить массу тела на $\geqslant 5\%$ от исходной; 41–56% обследованным достичь снижения массы тела на 10% и более за период лечения (рис. 5). Снижение массы тела составило в среднем 10,8 кг в течение 6–9 месяцев лечения в исследовании XXL и в исследовании XENDOS – 6,9 кг в течение 4 лет.

Причем, как показало исследование X-PERT, для эффективного снижения массы тела при лечении ксеникалом не требуется резких ограничений калорийности суточного рациона: потеря массы тела на фоне приема ксеникала в сочетании со снижением калорийности рациона на 500 и 1000 ккал была практически одинакова – 11,4 и 11,8 кг соответственно.

Исследования также показали, что наиболее интенсивное снижение массы тела на фоне лечения ксеникалом происходит в первые три месяца лечения, причем потеря массы тела на $\geqslant 5\%$ от исходной за этот период является предиктором долгосрочных эффективных результатов лечения.

Лечение ксеникалом приводило также к клинически значимому уменьшению окружности талии – более 8 см через 1 год терапии (рис. 6), а значит к существенному уменьшению массы атерогенной висцеральной жировой ткани.

Снижение массы тела, в том числе и массы висцеральной жировой ткани, оказывало благоприятное воздействие на имевшиеся у пациентов кардиометаболические факторы риска. Так в ходе исследования XXL продемонстрированы существенное снижение атерогенности сыворотки – снижение уровней общего холестерина – на 11,1%, ХС ЛПНП – на 11,6%, триглицеридов – на 14,4% и глюкозы на 7,5% от исходных значений ($p<0,001$). Причем положительная динамика содержания ХС ЛПНП и ТГ в сыворотке крови не зависела от степени ограничений в диете, а ХС ЛПНП и от степени снижения массы тела. В этих же исследованиях зарегистрировано увеличение уровня ХС ЛПВП в среднем на 11,1%.

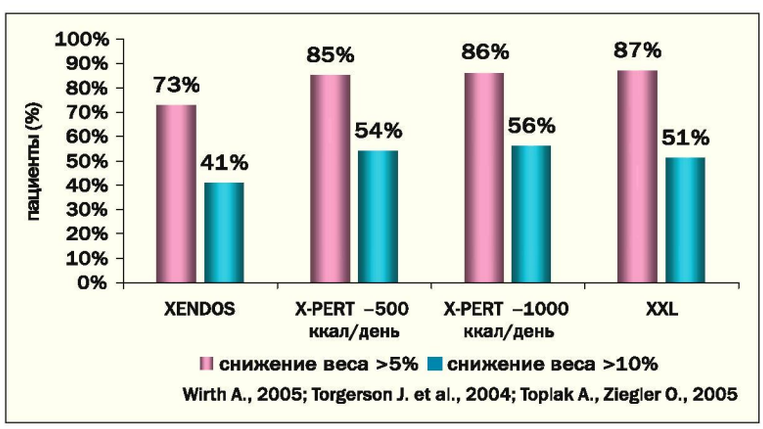

Рис. 5. Снижение массы тела на фоне лечения Орлистатом 120 мг

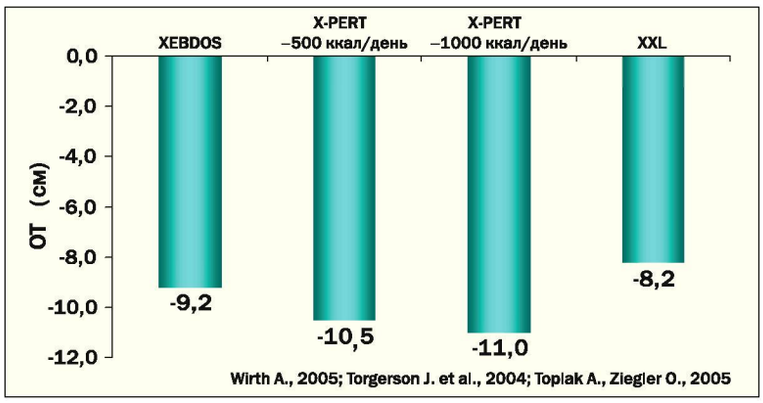

Рис. 6. Уменьшение окружности талии на фоне лечения Орлистатом 120 мг

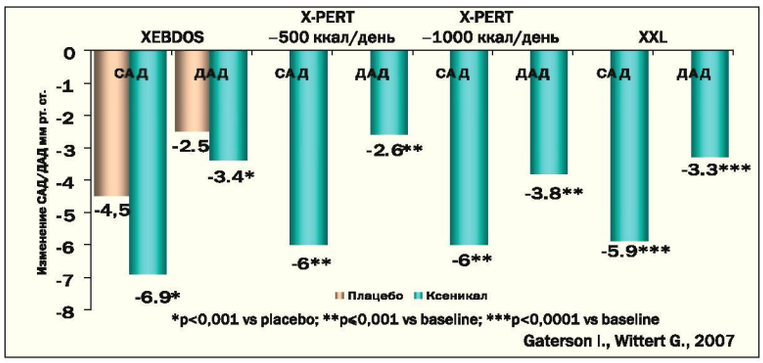

Рис. 7. Среднее снижение САД и ДАД у пациентов в исследованиях XENDOS, X-PERT, XXL (Изменение через год XENDOS и X-PERT; 7,5 месяцев XXL)

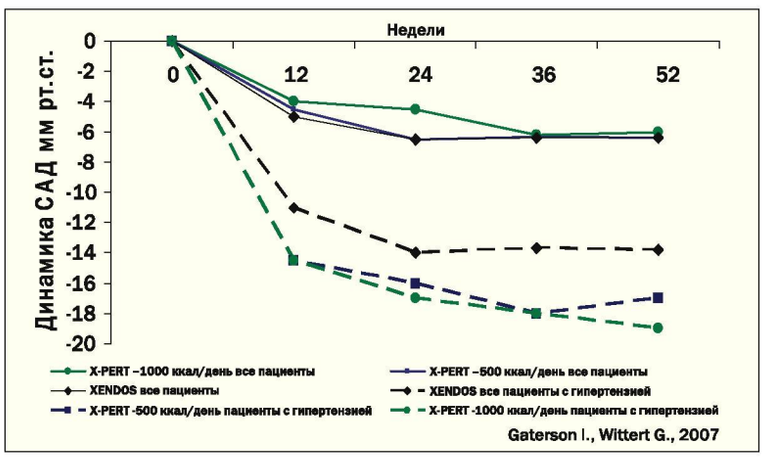

Рис. 8. Динамика САД у пациентов получавших Орлистат 120 мг (исследования XENDOS и X-PERT) (все пациенты и с гипертензией)

Как засвидетельствовало исследование XENDOS, снижение ХС ЛПНП – на 12,8% (плацебо – 5,1%), триглицеридов – на 6,4% (плацебо – 5,4%), общего холестерина – на 7,2% (плацебо – 1,6%) удерживалось в течение 4 лет лечения орлистатом.

Снижение избыточной массы тела в исследованиях XXL, X-PERT и XENDOS на фоне лечения орлистатом приводило к улучшению гемодинамических показателей и снижению уровней как систолического, так и диастолического артериального давления – на 5,9–6,9 мм рт. ст. и 2,8–3,6 мм рт. ст. соответственно ($p<0,01$) (рис. 7).

Причем, как показали результаты исследований X-PERT и XENDOS, наиболее выраженное снижение АД наблюдалось у пациентов, имевших артериальную гипертензию (рис. 8)

В исследованиях также было показано, что лечение ксеникалом способствовало значимому снижению уровня инсулина плазмы натощак ($p<0,01$) и улучшению чувствительности тканей к инсулину ($p=0,002$); у больных сахарным диабетом независимо от получаемой терапии к улучшению контроля гликемии.

Положительная динамика показателей метаболизма на фоне лечения ксеникалом привела к тому, что 31% больным с дислипидемией, 18% с артериальной гипертензией и 16% с сахарным диабетом удалось отменить прием гиполипидемических, гипотензивных или сахароснижающих препаратов, а у 15%, 8% и 18% соответственно снизить дозы применяемых препаратов.

Таким образом, данные представленных исследований отчетливо свидетельствуют о том, что применение ксеникала в терапии ожирения значимо повышает ее эффективность, улучшает профиль кардиометаболических факторов риска, способствуя таким образом снижению риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Curran M., Scott L. Orlistat. A review of its use in the managements of patients with obesity. Drugs 2004; 64(24): 2845-64.
2. Despres J-P., Poirier P., Bergeron J. et al. From individual risk factors and the metabolic syndrome to global cardiometabolic risk. European Heart Journal 2008;10 (suppl B): B24-B33.
3. Hutton B., Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1461-8.
4. Kelley D., Bray G., Pi-Sunyer F. et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: a1-year randomized controlled trial. Diab Care 2002;25: 1033-41.
5. O'Meara S., Riemsma R., Shirran L. et al. A systematic review of clinical effectiveness of orlistat used for management of obesity. Obes Rev 2004; 5: 51-68.
6. Shi Y., Pan C., Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. 2005; 22: 2-8.
7. Swinburn B., Carey D., Hills A. et al. Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. Diab Obes Metab 2005; 7: 254-62.
8. 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. Diab Obes Metab.2005; 7: 699-706.
9. Torgerson J., Hauptman J., Boldrin M., Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type2 diabetes in obese patients. Diab Care 2004; 27: 155-161.
10. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. Diab Obes Metab 2005;7: 21-7.