

## Применение Ксеникала в клинической практике

Ершова Е.В.\*, Трошина Е.А., Комшилова К.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

В основе лечения ожирения лежит изменение стереотипа питания в сочетании с увеличением физической активности. Однако не всем пациентам удастся изменить привычки в питании и образе жизни. Этим продиктована необходимость включения фармакотерапии в комплексное лечение ожирения. В настоящее время препаратом выбора в лечении больных с осложненным ожирением является орлистат (Ксеникал) – препарат периферического действия, оказывающий терапевтическое воздействие в пределах ЖКТ и не обладающий системными эффектами.

*Ключевые слова: ожирение, лечение, питание, физическая активность, орлистат.*

### Xenical in clinical practice

Ershova E.V.\*, Troshina E.A., Komshilova K.A.

Endocrinology Research Centre, Dmitriya Ulyanova st., 11, Moscow, Russia, 117036

The basis of the treatment of obesity is changing eating pattern, combined with increased physical activity. However, not all patients can change their eating habits and lifestyle. This dictates a necessity to include pharmacotherapy in complex treatment of obesity. Currently, the drug of choice for the treatment of patients with complicated obesity is orlistat – peripheral drug, which exert its therapeutic effect within the gastrointestinal tract and has no systemic actions.

*Keywords: obesity, treatment, nutrition, physical activity, orlistat.*

\*Автор для переписки/Correspondence author – yu99pol06@rambler.ru

DOI: 10.14341/OMET2015418-22

Катастрофический рост распространенности ожирения, согласно опубликованным в 2009 г. сведениям ВОЗ (International Obesity Task Force (IOTF), Collated data) – около 2,1 млрд человек на планете имеют избыточную массу тела или ожирение, в т.ч. морбидное. Ассоциированные с ожирением заболевания, такие как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др., представляют собой глобальную медицинскую проблему, сопряженную со значительно возрастающим риском заболеваемости и смертности.

Как известно, риск развития сопутствующих ожирению заболеваний повышается по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) и ассоциируется преимущественно с абдоминально-висцеральным типом ожирения, который является независимым от степени ожирения фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний. Частота и выраженность инсулинорезистентности, являющейся ключевым звеном в патогенезе метаболического синдрома, возрастают при увеличении общей жировой массы организма, особенно в висцеральной области. Поэтому центральное место в комплексном лечении ожирения должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира и связанных с ним факторов риска.

Чрезвычайно актуальным является поиск путей профилактики, позволяющей уменьшить риск развития сопутствующих ожирению заболеваний, существенно повлиять на сроки их манифестации или способствовать их более благоприятному течению.

Модификация образа жизни, основанная на коррекции питания и расширении объема физической нагрузки, является краеугольным камнем в лечении пациентов с ожирением, особенно морбидным. Однако далеко не всем пациентам удастся изменить годами сложившиеся, прочно укоренившиеся привычки в питании и образе жизни, достичь положительных результатов лечения. Фармакотерапия позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, способствует длительному удержанию сниженной массы тела. Это важно, поскольку лечение является длительным и, как правило, пожизненным.

Из клинической практики известно, что пациентам с ожирением, осложненным сопутствующими заболеваниями (СД2, синдромом обструктивного апноэ сна, артрозом, подагрой и т.д.), намного труднее снизить массу тела, поскольку сопутствующие заболевания осложняют выполнение врачебных рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам. Этими трудностями и продиктована необходимость обязательного раннего

включения фармакопрепаратов в комплексное лечение ожирения. У этой категории больных лечение должно быть продолжено, даже если незначительное снижение массы тела сопровождается улучшением состояния здоровья и метаболических показателей.

**Задачами фармакотерапии** становятся:

- достижение эффективного снижения массы тела (более 10% от исходной массы тела);
- компенсация имеющихся метаболических нарушений;
- улучшение переносимости лечения;
- повышение приверженности больных лечению;
- предотвращение рецидивов заболевания.

Исходя из возложенных на них задач, препараты для лечения ожирения по **требованиям FDA** (Food Drug Administration):

- должны иметь открытый механизм действия;
- значимо снижать массу тела;
- положительно влиять на метаболические нарушения, сопутствующие ожирению (дислипидемию, СД2, артериальную гипертензию и т.д.);
- иметь преходящие побочные эффекты;
- не вызывать зависимости;
- быть эффективными и безопасными при длительном применении.

Поскольку ожирение представляет собой хроническое заболевание с частыми рецидивами, требующее долговременного пожизненного лечения и последующего наблюдения, то краткосрочная терапия малоэффективна, и при ее прекращении заболевание, как правило, рецидивирует.

ВОЗ рекомендованы количественные **стандарты оценки результатов** лечения:

1. *На этапе снижения массы тела:*

- менее 5% от исходной массы тела – недостаточный эффект;
- 5–10% – удовлетворительный;
- более 10% – хороший;

2. *На этапе поддержания массы тела:*

- увеличение массы тела менее чем на 3 кг в течение 2 лет наблюдения;
- устойчивое уменьшение окружности талии на 4 см.

Лекарственная терапия не рекомендуется пациентам младше 16 лет, лицам старше 65 лет, при беременности и лактации.

В настоящее время препаратом выбора в лечении больных ожирением, особенно осложненным, является оригинальный орлистат – **Ксеникал** (Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария).

### Механизм действия

Являясь синтетическим производным липстатина, продукта жизнедеятельности плесневого гриба *Streptomyces toxytricini*, он оказывает терапевтический эффект в пределах ЖКТ и не обладает системным действием. Желудочно-кишечные липазы – ключевые ферменты, участвующие в гидролизе ТГ пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов, которые затем всасываются через слизистую оболочку кишечника. Ксеникал, относясь к сложным эфирам пентано-

вой кислоты, образует ковалентные связи с активными участками сериновых остатков желудочной и панкреатической липаз. Являясь специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз, Ксеникал препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров, поступающих с пищей (около 30%), создавая тем самым дефицит энергии, что приводит к снижению массы тела. Одновременно Ксеникал уменьшает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, таким образом снижая растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя снижению гиперхолестеринемии, причем независимо от степени снижения массы тела.

### Фармакокинетика препарата:

- липофилен (не растворим в воде и хорошо смешивается с жирами);
- практически не всасывается (менее 3% от принятой дозы), т.е. не обладает системным действием и не кумулирует;
- метаболизирует в стенке кишечника;
- около 97% принятой дозы выводится с калом (83% – в неизменном виде).

### Режим дозирования

Оптимальной дозой препарата является 120 мг 3 раза в сутки во время или не позже часа после еды. Если прием пищи пропускают или пища не содержит жира, то прием Ксеникала также можно пропустить.

Увеличение дозы не усиливает эффективности его действия. Разрешенная максимальная длительность лечения составляет 4 года.

### Побочные действия

С учетом механизма действия, к числу побочных эффектов препарата относятся жирный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, императивные позывы на дефекацию, учащение дефекации и недержание кала, боли в животе, выделение газов с некоторым количеством отделяемого.

Выраженность и продолжительность побочных эффектов напрямую зависят от приверженности пациентов лечению и соблюдения рекомендаций по ограничению жиров в пище. Побочные действия Ксеникала являются тем дополнительным фактором, который побуждает пациентов следовать этим рекомендациям. Побочные реакции обусловлены фармакологическим действием препарата, учащаются при повышении содержания жира в рационе, возникают на ранних этапах лечения (первые 3 месяца) и, при условии ограничения жиров в пище, являются слабо выраженными и транзиторными.

### Противопоказания

Ксеникал противопоказан при панкреатитах и заболеваниях, сопровождающихся диареей, синдромом мальабсорбции, холестазом, при повышенной чувствительности к препарату или любым другим компонентам, содержащимся в капсуле. Орлистат может повышать вероятность образования камней в желчном

пузыре, поскольку торможение липолиза уменьшает высвобождение жирных кислот в просвет кишечника, что необходимо для стимуляции секреции холецистокинина и сокращения желчного пузыря. Поскольку Орлистат ингибирует расщепление лишь 30% жиров, поступающих с пищей, рациональное потребление жиров не приводит к снижению моторики желчного пузыря.

### Применение у особых групп больных

Коррекции дозы у больных пожилого возраста и при нарушении функции печени или почек не требуется. Препарат разрешен к применению с 12 лет.

### Лекарственные взаимодействия

Ксеникал влияет на всасывание циклоспорина в желудочно-кишечном тракте, поэтому их одновременный прием не рекомендуется.

При одновременном приеме с Ксеникалом отмечалось уменьшение всасывания витаминов А, D, Е, К и бета-каротина, однако их концентрации остаются в пределах нормы. Если рекомендованы поливитамины, их следует принимать не менее, чем через 2 часа после приема Ксеникала или перед сном.

Поскольку механизм действия орлистата направлен на ограничение всасывания жиров в кишечнике, его длительное применение потенциально может привести к дефициту жирорастворимых витаминов, в частности витамина D, и, как следствие, к нарушению обмена кальция. В литературе встречаются работы, в которых при лечении ожирения у женщин в постменопаузе на фоне 3-месячной терапии Ксеникалом не было получено изменений в содержании витамина D, однако при длительном его применении (12 месяцев) отмечалось достоверное снижение содержания витамина D. Таким образом, всем пациентам, которые проходят лечение Ксеникалом, особенно женщинам в постменопаузе, рекомендуется дополнительный прием мультивитаминов, включая кальций и витамин D3, причем Ксеникал и витамины не следует принимать одновременно.

### Результаты клинических исследований

Как продемонстрировали многочисленные отечественные и зарубежные исследования, проведенные с использованием препарата Ксеникал, его применение у более 80% больных приводит к эффективному снижению массы тела и ИМТ, что можно рассматривать как благоприятный прогностический признак, поскольку на фоне приема препарата происходит уменьшение ассоциированных с ожирением факторов риска и заболеваний.

Снижение массы тела на фоне приема препарата происходит преимущественно за счет потери жировой ткани, при этом важное значение имеет уменьшение массы висцеральной жировой ткани в абдоминальной области. Показано, что увеличение ее площади (по данным КТ- и МР-томографии) четко взаимосвязано с выраженностью инсулинорезистентности и метаболических нарушений, а ее снижение способствует уменьшению инсулинорезистентности и, соответственно, компенсаторной гиперинсулинемии.

Показано, что положительное влияние Ксеникала на липидный спектр крови обеспечивается не только снижением массы тела, но и прямым влиянием препарата на всасывание холестерина. Как показали крупные клинические исследования, терапия Ксеникалом, по сравнению с плацебо, сопровождается более значимым, не зависящим от степени снижения массы тела уменьшением уровня общего холестерина.

Были проведены многочисленные исследования по оценке эффективности терапии Ксеникалом у пациентов с метаболическим синдромом, диагноз которого устанавливался в соответствии с критериями Национальной образовательной программы по холестерину (The National Cholesterol Educational Program (NCEP)). Особое внимание уделялось оценке параметров, связанных с метаболическим синдромом (уровню триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), артериального давления и гликемическому контролю). По данным одних исследований, терапия Ксеникалом приводит к достоверному снижению уровня триглицеридов (по сравнению с плацебо или исходным уровнем) у пациентов с метаболическим синдромом, по другим – изменение уровня триглицеридов является незначимым.

Результаты сравнительных исследований по оценке влияния терапии Ксеникалом на уровень ХС ЛПВП были различными: в одних исследованиях было отмечено значимое повышение уровня ХС ЛПВП по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ) и исходным уровнем ( $p < 0,05$ ), в других наблюдалось снижение уровня ХС ЛПВП по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ). Ретроспективный анализ 20 рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показал, что уровень ХС ЛПВП повышался по сравнению с исходным уровнем в группе терапии Ксеникалом, но в меньшей степени, чем в группе плацебо ( $p < 0,05$  в пользу плацебо).

У пациентов с метаболическим синдромом и СД2 терапия Ксеникалом в течение 6 месяцев приводила к снижению уровня общего холестерина (на 19,2%) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (18,8%) по сравнению с группой плацебо (1,8 и 5,0%, соответственно,  $p \leq 0,001$ ).

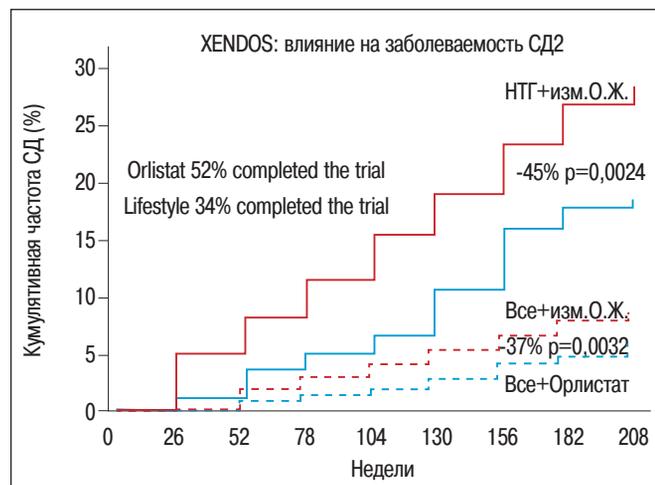


Рис. 1. Результаты исследования XENDOS

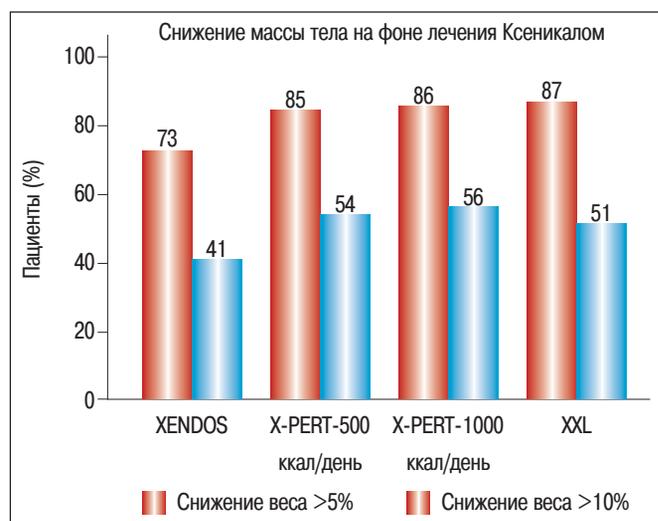


Рис. 2. Результаты исследований о влиянии Ксеникала на массу тела

Получены данные отечественных и зарубежных исследований о положительном влиянии Ксеникала на углеводный обмен. Лечение препаратом приводит к уменьшению выраженности таких составляющих метаболического синдрома, как гипергликемия натощак, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. S. Neumsfield и соавт. показали, что в группе пациентов, принимавших Ксеникал, нарушение толерантности к глюкозе с последующим развитием СД2 было в 2 раза ниже, чем в группе плацебо (3,0 и 7,6%, соответственно). При этом число больных, у которых на фоне приема препарата углеводный обмен нормализовался, наоборот, оказалось значительно выше (71,6 и 49,1%, соответственно).

Безопасность длительного применения Ксеникала (до 4 лет непрерывного приема), а также его эффективность в профилактике развития СД2 были продемонстрированы в исследовании XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects – «Ксеникал для профилактики диабета у тучных лиц»). Одновременно было доказано, что длительное применение Ксеникала как препарата для снижения массы тела в сочетании с изменением образа жизни приводило к более выраженному снижению массы тела и достоверно уменьшало заболеваемость СД2 по сравнению с одним лишь изменением образа жизни. Кроме того, лечение приводило к значимому и стойкому снижению таких сердечно-сосудистых факторов риска, как артериальное давление и уровень атерогенных фракций липидов. Основная проблема длительного медикаментозного лечения – обеспечение безопасности использования фармпрепаратов – в исследовании XENDOS успешно решалась на протяжении 4-летнего применения Ксеникала (рис. 1).

В настоящее время в рамках доказательной медицины проведена оценка эффективности и безопасности применения Ксеникала в комплексном лечении ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Результаты исследования X-PERT (Xenical Prospective Evaluation in Real practice Treatment) показали, что на фоне применения Ксеникала для эффективного

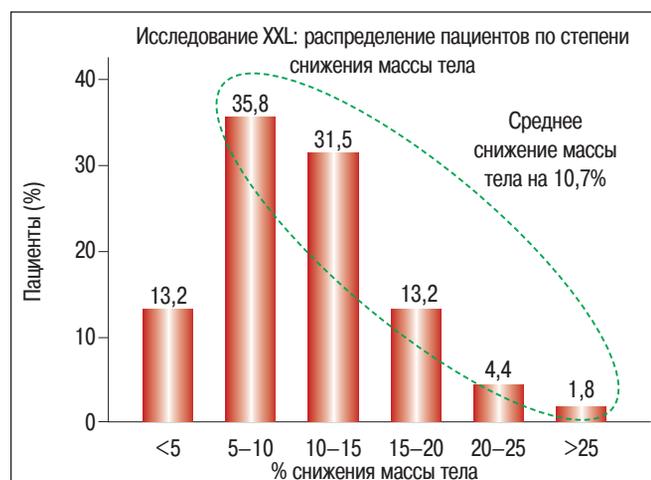


Рис. 3. Результаты исследования XXL

снижения массы тела достаточно умеренного снижения калорийности суточного рациона. Более чем у половины больных с метаболическим синдромом (61,5%) масса тела снизилась на 5% и выше от исходного значения за 3–6 месяцев комплексной терапии ожирения, и наблюдался регресс всех проявлений метаболического синдрома (рис. 2).

Представляет интерес открытое, несравнительное, постмаркетинговое исследование XXL (рис. 3), в котором приняли участие 15 549 пациентов (11 131 женщин, 4418 мужчин), с длительностью ожирения в среднем 13,7 лет. Около 80% пациентов имели ту или иную сопутствующую ожирению патологию: 41% – артериальную гипертензию, 34% – дислипидемию, 16% – СД2. Длительность терапии Ксеникалом составила 6–9 месяцев. Среднее снижение массы тела составило 10,7%, при этом 87% больных добились снижения массы тела более чем на 5%, половина больных – более чем на 10%. Снижение массы тела сопровождалось уменьшением уровня общего холестерина на 11,1%, ХС ЛПНП – на 11,6%, триглицеридов – на 14,4% и повышением уровня ХС ЛПВП на 11,1%. Изменение антропометрических показателей привело к снижению систолического и диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией (на 12,9 и 7,6 мм рт. ст., соответственно).

Дополнительный ретроспективный анализ 20 рандомизированных двойных слепых исследований показал, что терапия Ксеникалом у больных ожирением приводила к достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение Ксеникала у больных ожирением, в т.ч. осложненным, в сочетании с модификацией поведения и образа жизни значительно повышает эффективность лечения, которое проводится с учетом показаний и противопоказаний под постоянным врачебным контролем и позволяет существенно улучшить профиль факторов риска СД2, сердечно-сосудистых и других заболеваний, ассоциированных с ожирением, что может благоприятно повлиять на прогноз жизни у этой категории больных.

1. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 9. – №. 2. – С. 56-60. [Butrova S A Metabolicheskiy sindrom: patogenez, klinika, diagnostika, podkhody k lecheniyu. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; 9(2): 56-60. (In Russ).]
2. Мкртумян А.М. Ксеникал в комплексной терапии метаболического синдрома // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 9. – №. 2. – С. 72–73. [Mkrtyumyan AM. Ksenikal v kompleksnoy terapii metabolicheskogo sindroma. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; 9(2): 72–73. (In Russ).]
3. Чигарькова О.В. Состояние костной ткани у женщин с ожирением в постменопаузе. Влияние снижения массы тела на минеральную плотность кости и показатели костного метаболизма : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – С. 138. [Chigar'kova OV. Sostoyanie kostnoy tkani u zhenshchin s ozhireniem v postmenopauze. Vliyaniye snizheniya massy tela na mineral'nuyu plotnost' kosti i pokazateli kostnogo metabolizma. [dissertation] Moscow, 2008. (In Russ)] – М., 2008. – С. 138.. (In Russ)]
4. Butrova S., Ershova E., Ilyin A. et al. Orlistat influence on clinical, hormonal and metabolic parameters of obese patients with high risk of type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Int. J. Obes*. 2004; 28: 115.
5. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient Weight Reduction Decreases Cardiovascular Complications in Diabetic Patients with the Metabolic Syndrome. *Heart Drug*. 2005;5(2):68-74. doi: 10.1159/000083662
6. Colditz GA. Weight Gain as a Risk Factor for Clinical Diabetes Mellitus in Women. *Annals of Internal Medicine*. 1995;122(7):481. doi: 10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00001
7. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight Control and Risk Factor Reduction in Obese Subjects Treated for 2 Years With Orlistat. *Jama*. 1999;281(3):235. doi: 10.1001/jama.281.3.235
8. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, Sambanis CL, Athyros VG, Spanou EA, et al. The Orlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 Diabetes (ORLICARDIA) study. *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20(9):1393-401. doi: 10.1185/030079904125004466
9. Dimitrov D, Bohcheliani H, Koeva L. Effect of Orlistat on Plasma Leptin Levels and Risk Factors for the Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2005;3(2):122-9. doi: 10.1089/met.2005.3.122
10. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Gøtzsche A, Koppechaar HPF, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *The Lancet*. 1998;352(9123):167-72. doi: 10.1016/s0140-6736(97)11509-4
11. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Georgoula M, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and obese patients with the metabolic syndrome: the FenOri study. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(12):1997-2006. doi: 10.1185/030079905x75078
12. Finer N, James WPT, Kopelman PG, Lean MEJ, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *International Journal of Obesity*. 2000;24(3):306-13. doi: 10.1038/sj.ijo.0801128
13. Gotfredsen A, Westergren Hendel H, Andersen T. Influence of orlistat on bone turnover and body composition. *International Journal of Obesity*. 2001;25(8):1154-60. doi: 10.1038/sj.ijo.0801639
14. Hauptman J. Orlistat in the Long-term Treatment of Obesity in Primary Care Settings. *Archives of Family Medicine*. 2000;9(2):160-7. doi: 10.1001/archfam.9.2.160
15. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, et al. Effects of Weight Loss With Orlistat on Glucose Tolerance and Progression to Type 2 Diabetes in Obese Adults. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(9):1321. doi: 10.1001/archinte.160.9.1321
16. Hill JO. Obesity and the Environment: Where Do We Go from Here? *Science*. 2003;299(5608):853-5. doi: 10.1126/science.1079857
17. Hill, J. O., Hauptman, J., Anderson, J. W., Fujioka, K., O'Neil, P. M., Smith, D. K., ... & Aronne, L. J. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *The American journal of clinical nutrition*. 1999; 69(6), 1108-1116.
18. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Nieszporek T, Mizia-Steć K, Olszanecka-Glinianowicz M, Żak-Gołąb A, et al. Impact of the mass-reductive therapy with orlistat on 25-(OH)-D 3 and PTH concentration in sera of obese, menopausal women. *Endokrynologia Polska*. 2005;56(3):240-5.
19. Krempf M., Laville M., Basdevant A. et al. Effect of orlistat on NCEP ATP-III-defined metabolic syndrome in obese or overweight patients: meta-analysis from 20 randomised double-blind studies worldwide. *Obes. Rev*. 2005; 1: 166.
20. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. 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*. 2003;27(1):155-61. doi: 10.2337/diacare.27.1.155
21. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2005;7(1):21-7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2004.00428.x

Ершова Екатерина Владимировна  
Трошина Екатерина Анатольевна

научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения, ФГБУ ЭНЦ, Москва  
д.м.н., профессор, заведующая отделением терапии с группой ожирения,  
ФГБУ ЭНЦ, Москва

Комшилова Ксения Андреевна

научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения, ФГБУ ЭНЦ, Москва