Открытое исследование эффективности и безопасности терапии орлистатом (Ксеникалом) у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе (продолжение)

Г.А. Хорошева*, Г.А. Мельниченко*, Т.И. Романцова*, Н.В. Изможерова, А.А. Попов****

*Московская медицинская академия им И.М. Сеченова. Кафедра и клиника эндокринологии (зав. кафедрой и директор клиники – академик РАН и РАМН, проф. Дедов И.И.)

**Кафедра внутренних болезней № 2. Уральская государственная медицинская академия г. Екатеринбург (зав. кафедрой – проф. Андреев А.Н.)

Мы продолжаем публикацию результатов открытого исследования эффективности и безопасности терапии орлистатом (Ксеникалом) у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе (начало см. «Ожирение и метаболизм», № 1, 2005).

Исследование проводилось в двух центрах: на кафедре эндокринологии ММА им И.М. Сеченова (50 пациенток) и на кафедре внутренних болезней № 2 Уральской государственной медицинской академии (15 пациентов). Первичной целью исследования являлась оценка эффективности терапии ксеникалом в отношении динамики антропометрических показателей у больных с метаболическим синдромом в постменопаузе. Кроме этого, оценивались (вторичные цели) эффективность терапии орлистатом в отношении снижения артериального давления, уменьшения инсулинорезистентности и дислипидемии, а также динамики уровня андрогенов и эстрогенов у этих больных, изучались влияние препарата на качество жизни, характер, частоту, тяжесть, продолжительность, связь с лечением и исход всех нежелательных явлений, с обращением особого внимания на плотность костной ткани.

Материалы и методы

В исследование было включено 65 женщин в возрасте от 41 до 65 лет - средний возраст составил - 53,4 года (53,4 ±4,8) в постменопаузе. Средняя длительность менопаузы составила 4,3 года (4,3±2,7). Средний возраст наступления менопаузы был 49,1 лет (49,1±4,0). Все пациентки наблюдались амбулаторно в течение всего периода лечения. Исследование продолжалось в течение 13 месяцев (1 месяц – вводный этап, 12 месяцев – период лечения).

После скрининга (визит 1), во время которого проводились физикальный осмотр, измерение АД и антропометрических параметров, биохимический анализы крови, определение ИРИ, исследование уровня ДЭА-С и эстрадиола в сыворотке крови, денситометрия и маммография, принималось решение о включении больной в исследование. На следующем визите (день 0) выполнялся оральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (ОГТТ) и, начиная с этого дня, пациентки на протяжении 12 месяцев получали терапию орлистатом. Орлистат принимался внутрь по одной капсуле 120 мг с каждым основным приемом пищи (непосредственно до еды, во время еды, или не позднее, чем через час после еды). Пациенткам рекомендовалась гипокалорийная диета с калорическим дефицитом 500-600 ккал по сравнению с расчетным показателем, с содержанием жиров < 30%, углеводов 50-55%, белков – 15-20%.

Последующие визиты осуществлялись на 1, 3, 6, 9 и 12-м месяцах лечения. Во время каждого визита проводились измерение АД и антропометрических параметров, биохимический анализ крови, осуществлялась полная оценка критериев эффективности и параметров безопасности. Исследование ИРИ натощак производилось во время визитов через 3, 6 и 9 месяцев терапии. На визитах через 6 и 12 месяцев лечения определялись концентрации ДЭА-С и эстрадиола. Через 12 месяцев были повторно произведены ОГТТ с определением ИРИ, денситометрия и маммография.

Основные результаты

В предыдущей статье (см. «Ожирение и метаболизм», № 1, 2005) были представлены данные о динамике веса, окружности талии, основных показателей углеводного обмена у включенных в исследование пациенток, а также оценке безопасности препарата. Позвольте коротко напомнить динамику этих показателей.

Из 65 пациенток включенных в скрининг, закончили исследование 57. Выбыли из исследования 8 женщин, в том числе 5 – из-за отсутствия желания продолжать участвовать в исследовании и 3 – вследствие

Таблица 1

Динамика артериального давления на фоне лечения ксеникалом (N=57)

Показатели	Скрининг	Данные M ± sd (min-max)				
		Период терапии				
	Неделя -1 Визит 1	1 месяц Визит 3	3 месяц Визит 4	6 месяц Визит 5	9 месяц Визит 6	12 месяц Визит 7
САД (мм рт.ст.)	147±10 (130-178)	137±13 (110-180)*	135±16 (108-170)*	129±16 (106-168)*	127±13 (108-160)*	125±12 (80-172)*
ΔСАД (мм рт.ст.) в сравнении с визитом 1		10±15	12±16	18±15	20±14	22±14
ДАД(мм рт.ст.)	93±6 (72-105)	86±9 (68-105)*	85±9 (68-105)*	82±8 (64-100)*	81±8 (65-100)*	77±7 (62-100)*
ΔДАД (мм рт.ст.) в сравнении с визитом 1		10±15	9±7	11±9	12±7	15±7

* p<0,01

нежелательных явлений (стеаторея). Средняя масса тела наблюдавшихся пациенток исходно составила 95,1±12,5 кг и средний индекс массы тела (ИМТ) – 36,4±4,4 кг/м^2. Суммарно на терапию орлистатом ответили практически 90% пациенток (n=51). Уже через 6 месяцев лечения 29 (50,9%) женщин потеряли свыше 5% от исходной массы тела, 8 пациенток похудели более чем на 10%. К концу периода наблюдения, т.е. через 12 месяцев, 37 (64,9%) женщин снизили массу тела по сравнению с исходной более чем на 5%, 14 человек потеряли в весе свыше 10% от исходной массы тела. Четыре пациентки с низкой комплаентностью прибавили в весе.

За период наблюдения окружность талии (ОТ) уменьшилась не менее чем на 4 см у 39 (68%) пациенток. Клинически значимое снижение уровня инсулина натощак имело место как через 6 месяцев, так и к концу периода применения ксеникала. При завершении исследования нормализация индекса HOMA (<2,77) произошла у 29 (51%) женщин (χ^2=30 в сравнении с исходом), а уровня инсулина натощак <12 мкЕД/мл достигли 22 (39%) пациентки.

В целом медиана снижения индекса HOMA за 12 месяцев лечения ксеникалом составила 25,1%, инсулина – 15,6%, причем явное уменьшение инсулинорезистентности (ИР) прослеживалось уже с 3 месяца наблюдения. Максимальное снижение ИР было достигнуто через 6 месяцев приема препарата. Более чем у половины женщин (63,2%,) к концу периода наблюдения гликемия полностью нормализовалась; у 47 женщин имела место тенденция к улучшению показателей углеводного обмена. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что использование ксеникала позволяет успешно снижать массу тела и инсулинорезистентность у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе.

Все пациентки исходно имели дислипротеинемию и артериальную гипертензию; постоянную гипотензивную терапию получали только 36 (63,2%) из 57 завершивших исследование женщин. В таблицах 1 и 2 представлены изменения АД и липидного спектра сыворотки крови за период наблюдения.

Как следует из представленных данных, в дебюте исследования систолическое артериальное давление (САД) составляло 147±10 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) 93±6 мм рт.ст.. В течение периода наблюдения через 6 месяцев лечения нормализация САД (⩽ 135 мм рт.ст.) имела место у 42 из 57 (74%) женщин, и ДАД (⩽ 85 мм рт.ст.) у 43 (76%) пациенток, а через 12 месяцев соответственно у 47 (83%) и 52 (91%) пациенток.

В среднем систолическое артериальное давление через 6 месяцев лечения снизилось на 18±15 мм рт.ст., диастолическое – на 11±9 мм рт.ст., к концу же периода наблюдения показатели изменились соответственно на 22±14 мм рт.ст. и 15±7 мм рт.ст. (рис. 1, 2). Медиана систолического артериального давления через 12 месяцев приема ксеникала составила 125 мм рт.ст. (124,8±12,4 мм рт.ст.), диастолического – 78 мм рт.ст. (в среднем 77±7 мм рт.ст.).

В процессе наблюдения 10 женщинам потребовалась коррекция сопутствующей терапии, заключавшаяся в уменьшении дозы гипотензивных препаратов.

Таким образом, динамика показателей артериального давления у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе тесно связана с изменением основных антропометрических параметров (снижение САД и ДАД за период наблюдения положительно коррелировало с динамикой веса и окружности талии).

При оценке липидного спектра исходно уровень общего холестерина (ОХС) составлял 6,73±1,81 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 2,08±1,2 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 4,43±1,73 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 1,33± 0,52 ммоль/л.

На фоне терапии ксеникалом отмечено клинически значимое снижение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (p=0,025). Средний уровень ОХС сыворотки крови через 12 месяцев терапии орлистатом составил 6,1±1,42 ммоль/л (Me = 5,8) (рис. 3), а ЛПНП 4,08±1,42 ммоль/л (Me = 3,9). Данная тенденция прослеживалась уже с первого месяца лечения и поддерживалась весь период наблюдения.

Целевых уровней показателей липидного спектра сыворотки крови через 12 месяцев лечения по уровню триглицеридов (< 1,6 ммоль/л) достигли 26 из 57 женщин (46%), и 7 пациенток (12%) по уровню общего холестерина (< 5,2 ммоль/л). Клинически значимое (⩾ 10%) снижение уровня общего холестерина сыворотки крови на фоне применения ксеникала в течение 12 месяцев имело место у 19 (34%) женщин, снижение содержания липопротеинов низкой плотности – у 22 (39%) человек. Иными словами, целевых уровней показателей липидного спектра сыворотки крови через 12 месяцев наблюдения достигла каждая вторая женщина по уровню триглицеридов. Клинически значимое снижение уровня липидов сыворотки крови на фоне лечения ксеникалом в течение 12 месяцев (⩾ 10%) имело место у каждой третьей женщины по уровню общего холестерина, у каждой четвертой по уровню липопротеинов низкой плотности, и в целом у каждой второй женщины с метаболическим синдромом.

В литературе широко обсуждается изменение

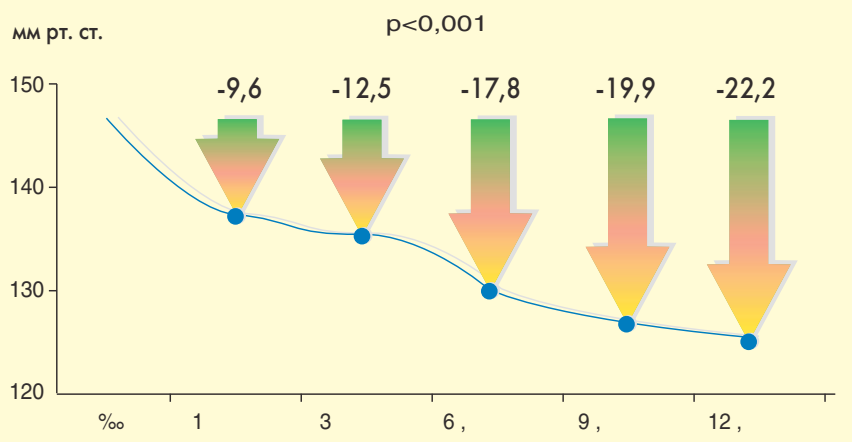

Рис. 1. Динамика средних значений систолического артериального давления (САД) в процессе наблюдения

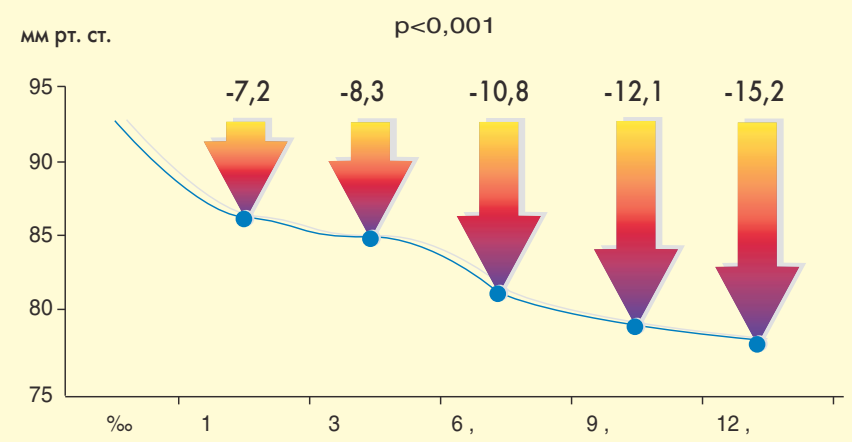

Рис. 2. Динамика средних значений диастолического артериального давления (ДАД) в процессе наблюдения

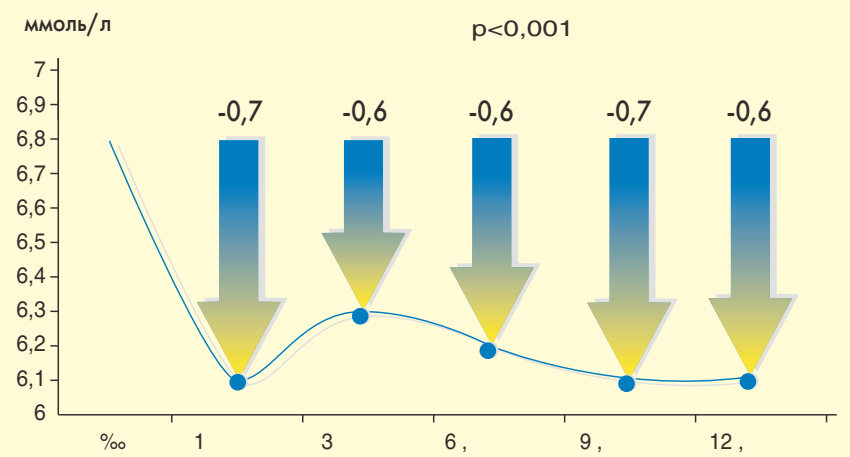

Рис. 3. Динамика средних уровней холестерина плазмы в процессе наблюдения

Таблица 1

Динамика основных показателей липидного спектра сыворотки крови на фоне лечения ксеникалом (N=57)

Показатели	Данные M ± sd (min-max)					
	Скрининг	Период терапии				
	Неделя -1 Визит 1	1 месяц Визит 3	3 месяц Визит 4	6 месяц Визит 5	9 месяц Визит 6	12 месяц Визит 7
ОХС (ммоль/л)	6,73±1,81 (5 - 16,4)	5,98±1,83 (3,8 – 10,54)*	6,14±1,56 (4,3 – 14,2)*	6,15±1,75 (4,5 – 16,4)*	6,1±1,79 (3,9 – 13,9)*	6,1±1,42 (2,8 – 12,0)*
Изменение ОХС (%) в сравнении с визитом 1				8,1±11,0		7,7±14,7
ТГ (ммоль/л)	2,08±1,2 (0,6 – 6,72)	1,92±0,9 (0,61 – 4,5) p=0,20	2,06±1,21 (0,6 – 6,2) p=0,87	1,84±0,96 (0,56 - 5,90) p=0,09	1,91±1,08 (0,3 – 6,0) p=0,20	1,83±0,97 (0,41 – 5,78) p=0,12
Изменение ТГ (%) в сравнении с визитом 1				7,25 (-0,88±45,14)		9,1 (-3,25±55,4)
ЛПНП (ммоль/л)	4,43±1,73 (1,7 – 14,8)	4,13±1,66 (2,1 – 14,0) p=0,004	4,07±1,46 (2,3 – 12,4) p=0,0012	4,0±1,86 (1,57 – 14,7)	3,94±1,86 (1,24 – 12,8) p=0,00071	4,08±1,42 (1,36 – 10,5) p=0,025
Изменение ЛПНП (%) в сравнении с визитом 1				9,2±22,9		4,74±26,39
ЛПВП (ммоль/л)	1,33±0,52 (0,57 – 3,2)	1,2±0,52 (0,4 – 3,7) p=0,08	1,19±0,39 (0,38 – 2,1) p=0,029	1,27±0,49 (0,6 – 2,92) p=0,37	1,27±0,45 (0,5 – 2,75) p=0,32	1,14±0,28 (0,47 – 1,69) p=0,005
Изменение ЛПВП (%) в сравнении с визитом 1				8,77) (-1,69±45,3		11,54 (6,91±37,6)

* p<0,01

уровней половых гормонов при ожирении у женщин в постменопаузе [1-3]. В связи с этим мы исследовали уровни эстрадиола и дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) исходно, на 6-м и 12-м месяцах исследования. Однако, на фоне терапии ксеникалом клинически значимых изменений уровня эстрадиола и ДЭА-С ни через 6 месяцев и ни через год после начала наблюдения не наблюдалось (табл. 3).

Динамика показателей липидного спектра и показателей артериального давления представлена на рисунках 1-3.

В заключение необходимо отметить, что терапия ксеникалом, помимо положительного влияния на массу тела, является профилактикой прогрессирования основных факторов сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе с метаболическим синдромом, таким образом, ксеникал с успехом может применяться у данной категории пациенток.

Таблица 3

Динамика уровней ДЭА-С и эстрадиола в сыворотке венозной крови на фоне терапии ксеникалом (n=57)

Показатели	Данные M ± sd (min-max)		
	Скрининг Неделя -1	Период терапии 6 месяц	 12 месяц
ДЭА-С (мкмоль/л)	2,6 ± 2,0 (0,8 – 10,8)	2,5±2,1 (0,7 ± 13,0) p=0,41	2,3 ± 2,0 (0,3 – 12,9) p=0,053
Эстрадиол (пмоль/л)	65,4 ± 66,5 (4,0 – 289,0)	120,9 ± 286,1 (5,0 – 2001,0) p=0,13	67,7 ± 144,3 (2,0 – 809,0) p=0,90

Литература

1. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans // Int. J. Obes.-1997.-V.20.-P.291-302.
2. Geary N. The effect of estrogen on appetite // Medscape Women's Health J.-1998.-V.3. -P.1-11.
3. Kirchengast S., Gruber D., Sator M. et al. Postmenopausal weight status, body composition and body fat distribution in relation to parameters of menstrual and reproductive history // Maturitas.-1999.-V.33.-P.117-126.