

КОГДА ТЕЛО НЕ ХОЧЕТ: МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Таратухин Е. О.

Статья посвящена современным данным медикаментозной помощи пациентам с ожирением и сопутствующей патологией, стремящимся модифицировать свой образ жизни, но, ввиду метаболических изменений, терпящим поражение. Приводится информация об орлистате, его основных, а также недавно обнаруженных перспективных качествах.

Российский кардиологический журнал 2013, 4 (102): 70-72

Ключевые слова: ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, противопохололевый.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. – к. м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

Рукопись получена 13.08.2013

Принята к публикации 26.08.2013

Избыточный вес, ставший одним из “бичей” развитого западного общества, приносит не только социальные и психологические проблемы, но является важнейшим фактором риска атеросклероза, тромбозов, артериальной гипертензии, сахарного диабета. Сегодня говорят о пандемии ожирения [2–4]. Набор лишнего жира происходит медленно и незаметно; день ото дня пациент становится тяжелее на пять-десять-двадцать граммов, и проблема обнаруживается, когда индекс массы тела уже далек от нормальной величины.

Если вначале накопление жировой клетчатки ещё можно предотвратить модификацией образа жизни, диетой, физической активностью, то впоследствии замыкаются порочные круги, нарушается гуморальный баланс, развивается инсулинорезистентность и, как следствие, меняется пищевое поведение: удержаться на диете человек становится неспособен. Баланс поступления и расходования питательных веществ обеспечивается очень сложной системой регуляции, которая имеет множество перекрёстных связей и исследования которой открывают всё новые и новые грани [1].

Нередко страдающему ожирением пациенту, решившему изменить образ жизни и начавшему придерживаться диеты, занятий спортом, через короткое время сохранить мотивацию не удаётся. Виной тому не только психологические факторы, но и соматические: система регуляции обмена веществ настроена на другой уровень. Даже самая серьёзная мотивация оказывается недостаточно сильной [2]. Биохимические сдвиги, влияя на головной мозг, модифицируют пищевое поведение, и человек не в состоянии сократить потребление пищи [5].

Наиболее энергоёмкими компонентами пищи являются жиры. В среднем на 1 грамм жира приходится 9 ккал. Это значит, что для покрытия суточной потребности в энергии – 2000 ккал – достаточно примерно 220 граммов жира. Такое количе-

ство легко получить из пары кусков торта и жирных десертов. При нарушенном пищевом поведении человек не может отказать себе во вкусной еде. А ведь именно жиры отвечают за органолептические её свойства. Потребление жиров необходимо регулировать ещё и потому, что, кроме ожирения, пища вызывает дислипидемию, а значит, атеросклероз.

Для помощи пациенту в случае трудностей поддержания низкожировой диеты создан целый ряд препаратов. Среди них наиболее известны, конечно, противохолестериновые средства: холестирамин, фибраты, секвестранты желчных кислот. Но эти вещества не играют выраженной энергетически сдерживающей роли. Для сокращения всасывания в кишечнике жиров с целью уменьшения калорийности принимаемой пищи был разработан препарат, основным действующим веществом которого является орлистат. Это специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз, образующий ковалентную связь с молекулами липаз желудка и поджелудочной железы в просвете желудка тонкой кишки. Неактивный фермент не расщепляет триглицериды, – они не всасываются, и тем самым уменьшается поступление калорий в систему метаболизма [6].

Ожирение входит в структуру метаболического синдрома. Борьба с повышенным артериальным давлением (АД) малоэффективна без уменьшения веса тела. Германскими авторами Siebenhofer et al. был проведён мета-анализ исследований орлистата в сравнении с сибутрамином у больных с артериальной гипертензией. Было показано, что оба препарата приводили к снижению веса, однако в группе сибутрамина АД повышалось (в среднем – на 3,2 мм рт.ст.), тогда как в группе орлистата – снижалось (на 2,5 мм рт.ст.). Авторы подчёркивают, что все рекомендации по лечению артериальной гипертензии требуют снижения массы тела, и орлистат в данном случае – препарат выбора [7].

Окружность талии как индикатор абдоминального ожирения — основной параметр при оценке связи избыточного веса и артериальной гипертензии. Chilton et al. проведён мета-анализ орлистата в дополнение к модификации образа жизни для уменьшения окружности талии. Было показано значительное преимущество препарата перед лор-касерином, метформином и плацебо. Объём талии уменьшался в группе орлистата на –6,96 см, лор-касерина — на — 2,45 см, метформина — на –2,11 см. Причём последние два значения не имели достоверных различий с плацебо. Переносимость лечения была одинаковой [18].

В другом исследовании, Blackett et al. был поставлен вопрос о борьбе с хиломикронемией и дислипидемией, в частности, в случаях хронического панкреатита. Авторами показано, что орлистат существенно потенцирует эффект низкожировой диеты, снижая содержание жиров плазмы крови и нормализуя липидемию [8]. Svacina (2013) в своём обзоре подчёркивает, что орлистат может быть полезен для лечения типичной при сахарном диабете дислипидемии [9].

Morris et al. провели мета-анализ исследований орлистата на предмет его безопасности. Всего включено 10000 пациентов. Авторами, в первую очередь, показано, что поражение печени (рост трансаминаз, билирубина) было чрезвычайно редким нежелательным явлением, сравнимым с таковым в группе плацебо, хотя и немного более частым. Последнее объясняется дизайном исследования: более длительным приёмом участниками исследования орлистата, нежели плацебо [16]. В обзоре токсичности препаратов для борьбы с ожирением Yen et al. отмечают, что единственной проблемой, которая возможна при лечении этим препаратом, может быть изменение стула — в связи с тем, что не всосавшиеся жиры выводятся с фекалиями. Случаи других, более серьёзных побочных эффектов очень редки и мало различимы с плацебо [17].

Неожиданные положительные эффекты, нередко обнаруживаемые у лекарственных средств уже после начала их продаж, показаны и для орлистата. Так, Tirado-Vélez et al. сообщают о том, что этот препарат на 40–70% снижал интенсивность пролиферации клеток множественной миеломы при применении стандартного для этого заболевания цитостатического препарата. Авторы объясняют такой эффект блокированием обмена жир-

ных кислот и запуском процесса апоптоза патологических клеток [12]. Подобные данные сообщают Seguin et al. по отношению к меланоме: орлистат тормозил интенсивность метастазирования опухоли и её ангиогенез в эксперименте [13].

Отмечается полезность препарата в психиатрической практике: орлистат предотвращает запоры при терапии клозапином и тормозит набор массы тела пациентами при приёме антипсихотических препаратов [14, 15].

Важное замечание делается Kujawa et al.. В токсикологическом обзоре средств для борьбы с ожирением авторы указывают, что среди групп этих средств — блокаторов аппетита, усилителей обмена веществ и блокаторов всасывания жиров — только последняя группа (орлистат) достаточно безопасна, чтобы разрешить широкое применение этого препарата [10]. Carter et al. отмечают, что орлистат — пока единственное средство, достаточно эффективное для медикаментозного поддержания борьбы с ожирением [11].

В России орлистат доступен под марками Ксеникал (оригинальный препарат) и Ксеналтен (GMP-дженерик). Он выпускается в твёрдых желатиновых капсулах в дозе 120 мг. При пероральном приёме практически не всасывается, метаболизируется в стенке желудочно-кишечного тракта с образованием неактивных метаболитов. Выводится на 97% со стулом, из них 83% — в неизменённом виде. Оставшиеся 2–3% выводятся с мочой; время полной элиминации — 3–5 дней. Скорость элиминации практически не зависит от выраженности избыточного веса. Препарат показан для лечения ожирения и для поддержания массы тела в сочетании с низкокалорийной диетой. Основные противопоказания: мальабсорбция, холестаз, беременность и кормление грудью. С осторожностью препарат следует применять при нефролитиазе.

Таким образом, в помощь кардиологическому пациенту, стремящемуся разомкнуть порочные дисметаболические круги, сегодня можно применять препараты на основе орлистата (Ксеникал и Ксеналтен). Эти препараты уменьшают калорийность поступившей в обмен веществ пищи, способствуя профилактике дислипидемии. Всё это делает орлистат приоритетным средством выбора при лечении ожирения как в качестве сопутствующего, так и основного заболевания.

Литература

1. Asai M, Joachim M, Shen Y. Loss of function of the melanocortin 2 receptor accessory protein 2 is associated with mammalian obesity. *Science*, 2013; 34: 275–8.
2. Cawley J (ed.) *The Oxford Handbook of the Social Science of Obesity*. Oxford University Press, 2011, 912p.
3. Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Early life programming of obesity. *Med Wiek Rozwoj*, 2013; 17 (1): 17–2.
4. Hebert JR, Allison DB, Archer E et al. Scientific decision making, policy decisions and the obesity pandemic. *Mayo Clin Proc*, 2013; 88 (6): 593–604.
5. Harris CM, Rios R, Landis R et al. Receptivity to weight management interventions among hospitalized obese patients: an untapped opportunity. *South Med J*, 2013; 106 (6): 337–42.
6. The Internet Drug Index: RxList. URL: <http://www.rxlist.com/xenical-drug.htm> – обновление 27.08.2013.
7. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 28:3 DOI: 10.1002/14651858.
8. Blackett P, Tryggstad J, Krishnan S et al. Lipoprotein abnormalities in compound heterozygous lipoprotein lipase deficiency after treatment with a low fat diet and orlistat. *J Clin Lipidol*, 2013; 7 (2): 132–9.
9. Svacina S. Treatment of obese diabetics. *Adv Exp Med Biol*, 2012; 771: 459–64.
10. Kujawa A, Szponar J, Szponar E et al. The harmfulness of drugs and slimming substances – a toxicologist's point of view. *Przegl Lek*, 2012; 69 (8): 548–51.
11. Carter R, Mouralidarane A, Ray S et al. Recent advancements in drug treatment of obesity. *Clin Med*, 2012; 12 (5): 456–60.
12. Tirado-Velez JM, Jourmady I, Saez-Benito A et al. Inhibition of fatty acid metabolism reduces human myeloma cells proliferation. *PLoS One*, 2012; 7 (9) – DOI: 10.1371/0046484.
13. Seguin F, Carvalho MA, Bastos DC et al. The fatty acid synthase inhibitor orlistat reduces experimental metastases and angiogenesis in B16-F10 melanomas. *Br J Cancer*, 2012; 107: 977–87.
14. Chukhin E, Takala P, Hakko H et al. In a randomized placebo-controlled add-on study orlistat significantly reduced clozapine-induced constipation. *In Clin Psychopharmacol*, 2013; 28 (2): 67–70.
15. Das C, Mendez G, Jagasia S et al. Second-generation antipsychotic use in schizophrenia and associated weight gain: a critical review and meta-analysis of behavioral and pharmacologic treatments. *Ann Clin Psychiatry*, 2012; 24 (3): 225–39.
16. Morris M, Lane P, Lee K et al. An integrated analysis of liver safety data from orlistat clinical trials. *Obes Facts*, 2012; 5 (4): 485–94.
17. Yen M, Ewald MB. Toxicity of weight loss agents. *J Med Toxicol*, 2012; 8 (2): 145–52.
18. Chilton M, Dunkley A, Carter P et al. The effect of anti-obesity drugs on waist circumference: a mixed treatment. *Diabetes Obes Metab*, 2013; DOI: 10.1111/dom.12198.

When the body does not collaborate: pharmacological treatment of obesity

Taratukhin E. O.

The paper presents the modern evidence on pharmacological treatment of patients with obesity and comorbidities, who try to modify their lifestyle, but are unsuccessful due to metabolic disturbances. The main and recently discovered additional effects of orlistat are discussed.

Russ J Cardiol 2013, 4 (102): 70-72

Key words: obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, anti-cancer.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.