

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 615.272.4.03:616-056.527-053.81

Н. Т. Старкова, Е. В. Малыгина, Е. В. Мураховская, Е. Г. Старостина, М. А. Поленова

ПРИМЕНЕНИЕ ОРЛИСТАТА ПРИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОМ ОЖИРЕНИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Московский государственный медико-стоматологический университет, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

В исследование вошли 30 больных с гипоталамическим вариантом ожирения (ГО) в возрасте от 18 до 29 лет. Целью исследования явилась оценка влияния орлистата на массу тела и на гормонально-метаболические нарушения, а также его переносимости у больных ГО. Продолжительность лечения орлистатом составила 6 мес с соблюдением больными гипокалорийной диеты. Исходно и через 1, 3 и 6 мес лечения определяли антропометрические параметры, артериальное давление, показатели углеводного и липидного обмена, рассчитывали индекс инсулинорезистентности. За время лечения наблюдалась положительная динамика всех антропометрических показателей, в том числе и характеризующих абдоминальное ожирение, артериальное давление, нормализация базальной инсулинемии, снижение стимулированной инсулинемии, повышение чувствительности к инсулину, улучшение показателей липидного спектра крови с уменьшением выраженности атерогенных сдвигов. Таким образом, в результате проведенного исследования впервые получены данные, показавшие высокую эффективность орлистата у больных ГО.

Thirty patients with hypothalamic obesity (HO) aged 18-29 years were examined in order to evaluate the effect of orlistat on body weight and hormonal metabolic disorders and the tolerance of this agent in patients with HO. The duration of orlistat therapy was 6 months; the treatment was paralleled by low-caloric diet. Anthropometric parameters, arterial pressure, carbohydrate and lipid metabolism values, and insulin resistance index were evaluated initially and after 1, 3, and 6 months of treatment. Positive changes in arterial pressure and all anthropometric parameters, including those characterizing abdominal obesity, normalization of basal insulinemia, decrease of stimulated insulinemia, increase of insulin resistance, improvement of lipid spectrum of the blood with leveling of atherogenic shifts were observed during the treatment. Hence, the results demonstrated high efficiency of orlistat therapy in patients with HO.

Гипоталамическое ожирение (ГО) юношеского периода — хроническое нейроэндокринное заболевание, сопровождающееся нарушением жирового и углеводного обмена, трофики кожи, артериальной гипертензией. После окончания пубертатного периода ожирение и гормонально-метаболические нарушения в большинстве случаев не исчезают, а остаются на всю жизнь.

Ожирение у лиц молодого возраста является мощным, но потенциально устранимым фактором риска метаболических, сердечно-сосудистых заболеваний, новообразований, нарушения свертываемости крови и функции дыхательной системы [1, 6]. По данным литературы, снижение массы тела на 10% и более от исходной значительно уменьшает риск дальнейшего развития сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Одними из наиболее важных факторов патогенеза ожирения являются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Снижение гиперинсулинемии свидетельствует о нормализации метаболических нарушений и улучшает прогноз заболевания.

В лечении больных ГО молодого возраста практические врачи сталкиваются с определенными трудностями в выборе препарата для коррекции массы тела. Чаще всего ограничиваются диетотерапией, имеющей при данной патологии недостаточную клиническую эффективность. Большинство больных ГО не способны поддержать свою массу тела на стабильном уровне в течение длительного времени, что делает необходимым поиск более эффективных подходов к лечению ожирения.

Учитывая важную роль избытка пищевых жиров в развитии ожирения и инсулинорезистентности [3], для снижения массы тела и ее стабилизации на

более низком уровне необходимо уменьшить потребление жира, включающегося в метаболизм. Препарат орлистат (ксеникал фирмы "Хоффманн-Ля Рош Лтд.") имеет локальный механизм действия. Подавляя активность липаз желудочно-кишечного тракта и уменьшая всасывание пищевых жиров в среднем на 30%, орлистат уменьшает поступление калорий в организм, создавая дефицит энергии и тем самым снижая массу тела [2, 5]. Являясь мощным ингибитором желудочно-кишечных липаз и уменьшая количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в тонком кишечнике, орлистат понижает растворимость и всасывание холестерина (ХС), благотворно влияя на липидный обмен, что в свою очередь может уменьшить инсулинорезистентность.

Целью настоящего открытого, неконтролируемого исследования явилась оценка влияния орлистата на массу тела и гормонально-метаболические нарушения, а также его переносимости у больных ГО.

Материалы и методы

В исследование вошли 30 больных ГО мужского и женского пола с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ 28—40 кг/м²) в возрасте от 18 до 29 лет. В исследование не включали пациентов, принимавших аноректики и ферментные препараты, содержащие липазу; имевших булимию, заболевания желудочно-кишечного тракта с диареей, панкреатит, сахарный диабет, психические заболевания, находившихся в периоде беременности или лактации или не использовавших адекватные меры контрацепции (для женщин детородного возраста).

Продолжительность лечения составила 6 мес (после 2-недельного вводного периода на гипокалорийной диете). Орлистат назначали внутрь по 1 капсуле (120 мг) с каждым основным приемом пищи (3 раза в сутки). Весь период лечения пациенты соблюдали умеренно гипокалорийную диету, содержащую не более 30% жиров. Пациентов наблюдали в ходе 5 визитов. Во время каждого визита определяли антропометрические показатели (ИМТ, окружность талии — ОТ и бедер — ОБ, соотношение ОТ/ОБ), АД, показатели углеводного и липидного обмена, рассчитывали индекс инсулинорезистентности — уровень гликемии (в мг%) / концентрация инсулина натощак (в мкЕД/мл); норма > 6 [1]. Исходно и после 6-месячного курса терапии орлистатом проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) с определением гликемии и иммунореактивного инсулина (ИРИ) до и через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Показатели теста оценивали по критериям ВОЗ (1985). Липидный спектр оценивали по показателям ХС, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, коэффициенту атерогенности (КА).

В анализ эффективности и безопасности включили всех больных ("intention to treat"; $n = 30$). Данные 1 пациентки, выбывшей из исследования после 2-го визита в связи с отказом от участия, были включены в анализ с помощью метода "продвижения вперед последнего наблюдения". Все результаты представлены в виде среднего $\pm SD$ (стандартное отклонение). Разницу между показателями считали статистически значимой при $p < 0,05$. Значимость различий между исходными показателями и показателями в динамике внутри одной и той же группы анализировали с помощью парного t -критерия Стьюдента (при нормальном типе распределения данных) и знакового критерия Вилкоксона (при других типах распределения).

Результаты и их обсуждение

За время лечения наблюдалась положительная динамика всех антропометрических показателей, причем она была значимой уже через 1 мес терапии и продолжала увеличиваться через 3 и 6 мес (табл. 1).

В абсолютном выражении снижение массы тела составило от 3 до 16 кг. Клинически значимое уменьшение массы тела на $\geq 5\%$ от исходной в конце исследования наблюдалось у 22% больных, у 56% больных снижение массы тела составило $\geq 10\%$ от исходной. Через 6 мес лечения абсолютное умень-

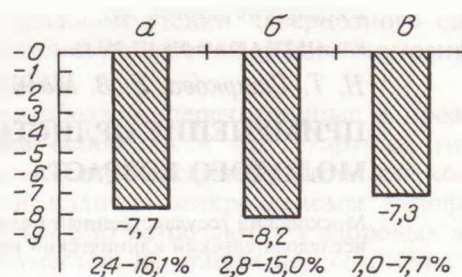


Рис. 1. Снижение массы тела (в %) по сравнению с исходной при различном исходном ИМТ в процессе терапии орлистатом (разница между группами статистически незначима). Исходный ИМТ: а — 25–29,9 кг/м²; б — 30–39,9 кг/м²; в — ≥ 40 кг/м².

шение ОТ и ОБ составило $8,1 \pm 4,0$ и $5,3 \pm 3,14$ см соответственно. Степень снижения массы тела в конце исследования не зависела от исходного ИМТ (рис. 1).

Важным симптомом ГО, ухудшающим его течение и прогноз, является артериальная гипертензия. Группа больных в целом исходно имела нормальный средний показатель систолического АД — САД (см. табл. 1), который к концу лечения снизился статистически значимо, но клинически незначительно (на 4,6 мм рт. ст.). Однако у 10 пациентов с исходно повышенным САД ($141,3 \pm 10,4$ мм рт. ст.) уже через 1 мес лечения наблюдалось статистически и клинически значимое снижение САД, которое через 6 мес достигло $142,20 \pm 9,05$ мм рт. ст. ($p < 0,01$, знаковый критерий Вилкоксона), при этом среднее САД в этой подгруппе полностью нормализовалось ($127,50 \pm 9,80$ мм рт. ст.). Доля больных с нормальным САД исходно составила 67%, а через 6 мес лечения — 90%.

Анализ динамики диастолического АД (ДАД) показал, что группа в целом имела также нормальный исходный средний показатель ($81,33 \pm 8,90$ мм рт. ст.), который снизился уже через 1 мес лечения. В конце исследования он снизился статистически значимо, но клинически незначительно (на 4,17 мм рт. ст.). У 6 больных с исходной диастолической гипертензией ($94,20 \pm 4,92$ мм рт. ст.) ДАД нормализовалось уже через 1 мес терапии ($88,0 \pm 7,62$ мм рт. ст.), достигнув через 6 мес $84,20 \pm 8,01$ мм рт. ст.; таким образом, ДАД снижалось в среднем на $10,20 \pm 9,05$ мм рт. ст. Это снижение было статистически незначимым, но доля больных с нормальным ДАД возросла с 80 до 93%.

Таблица 1

Динамика антропометрических показателей и АД при лечении больных ГО орлистатом

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
ИМТ, кг/м²	$33,05 \pm 5,22$ (28,0–52,4)	$32,14 \pm 5,25^*$ (26,2–50,6)	$31,50 \pm 5,05^*$ (26,2–49,6)	$30,58 \pm 5,03^*$ (24,9–47,8)
ОТ, см	$97,97 \pm 12,90$ (80–134)	$93,40 \pm 11,94^*$ (77–125)	$90,52 \pm 10,85^*$ (76–123,5)	$89,87 \pm 12,59^*$ (74–121)
ОБ, см	$117,53 \pm 9,71$ (104–143)	$115,60 \pm 9,13^*$ (103–136)	$113,33 \pm 20,87^*$ (101–134)	$112,30 \pm 8,90^*$ (99–129)
ОТ/ОБ	$0,83 \pm 0,07$ (0,71–1,06)	$0,80 \pm 0,06^*$ (0,70–0,99)	$0,80 \pm 0,07^*$ (0,66–1,00)	$0,79 \pm 0,07^*$ (0,67–0,98)
САД, мм рт. ст.	$125,93 \pm 12,97$ (110–160)	$121,17 \pm 8,77$ (110–145)	$122,50 \pm 7,28$ (110–145)	$121,33 \pm 7,54^{**}$ (74–121)
ДАД, мм рт. ст.	$81,33 \pm 8,90$ (65–100)	$78,83 \pm 7,34^{***}$ (65–98)	$77,67 \pm 6,40^{**}$ (70–95)	$76,83 \pm 6,3^{**}$ (70–95)

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочки — значимость различий, определенная с помощью парного t -критерия Стьюдента: одна — при $p < 0,001$; две — при $p < 0,01$; три — при $p < 0,05$. В скобках указаны диапазоны значений.

Таким образом, в ходе проведенного исследования доля больных ГО с нормальным АД увеличилась с 63 до 90%, что свидетельствовало о положительном влиянии орлистата на артериальную гипертензию при данной патологии.

По данным ГГГ, у всех больных ГО до и после лечения орлистатом была нормальная толерантность к глюкозе. Исходный уровень гликемии натощак у 8 пациентов был ниже границы нормы ($2,97 \pm 0,20$ ммоль/л), что было обусловлено гиперинсулинемией (см. далее). Уже через 1 мес лечения орлистатом уровень гликемии у этих пациентов нормализовался и к концу исследования составил $4,36 \pm 0,35$ ммоль/л ($p < 0,02$, знаковый критерий Вилкоксона). За счет этого средний уровень гликемии по группе в целом значительно повысился, не выходя за пределы нормального уровня (табл. 2). К концу исследования доля больных с нормальным уровнем гликемии натощак возросла с 73 до 93%. Гликемия в 2-часовой точке ГГТ в ходе лечения не менялась, оставаясь в пределах нормы.

Ключевыми характеристиками углеводного обмена у больных ГО являются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, предопределяющие развитие сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Средние показатели базальной инсулинемии исходно находились на верхней границе нормы (см. табл. 2). Уже через 3 мес лечения наблюдалось значимое снижение ИРИ натощак, увеличившееся к концу лечения, когда у 93% больных этот показатель нормализовался. Особенно выраженная положительная динамика отмечена у 10 пациентов, имевших базальную гиперинсулинемию (снижение с $31,96 \pm 10,16$ до $12,09 \pm 8,18$ мЕд/мл; $p < 0,001$, знаковый критерий Вилкоксона). В ходе лечения отмечалось и выраженное снижение постпрандиальной гиперинсулинемии (с $88,22 \pm 128,57$ до $37,50 \pm 29,85$ мЕд/мл; $p < 0,05$, парный t -критерий Стьюдента), причем доля больных с нормальной базальной инсулинемией возросла с 67 до 93%, а с нормальной постпрандиальной — с 10 до 37%.

Глюкозо-инсулиновый индекс (ГИИ) является одним из показателей, характеризующих степень инсулинорезистентности. В среднем группа больных ГО исходно характеризовалась сниженной чувствительностью к инсулину, которая начала улучшаться через 1 мес лечения, нормализовалась через 3 мес терапии и продолжала повышаться до окончания исследования (рис. 2), причем этот процесс происходил у пациентов и с исходно нормальным, и с исходно сниженным ГИИ ($p < 0,001$ для обеих подгрупп, парный t -критерий Стьюдента). Доля пациентов с нормальным ГИИ к 6 мес лечения составила 67% по сравнению с 27% в начале

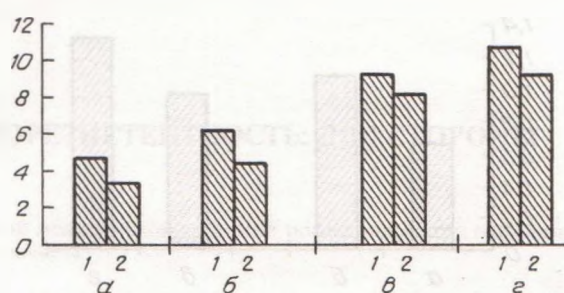


Рис. 2. Динамика ГИИ у больных ГО в ходе терапии орлистатом.

По оси ординат — ГИИ. 1 — исходно нормальная чувствительность; 2 — исходно сниженная чувствительность. Здесь и на рис. 3: а — исходный показатель; б — через 1 мес лечения; в — через 3 мес; з — через 6 мес.

исследования. Нормализация чувствительности к инсулину не коррелировала со степенью снижения массы тела.

Таким образом, у больных ГО 6-месячный курс терапии орлистатом почти полностью нормализовал базальную инсулинемию, снизил стимулированную гиперинсулинемию и улучшил чувствительность к инсулину.

Клинически значимые изменения в ходе исследования наблюдались и в липидном спектре сыворотки. Средний исходный уровень ХС и ТГ по группе в целом был нормальным и в ходе лечения значимо не изменялся. Девять пациентов исходно имели гиперхолестеринемию ($6,02 \pm 0,89$ ммоль/л), у них через 3 мес лечения средний уровень ХС нормализовался и оставался нормальным до конца исследования (среднее снижение уровня ХС $0,92 \pm 0,89$ ммоль/л; $p < 0,01$, знаковый критерий Вилкоксона).

Уровень ЛПНП у данных пациентов исходно был нормальным, однако через 6 мес терапии он снизился на $0,42 \pm 1,02$ ммоль/л ($p < 0,05$, парный t -критерий Стьюдента) (см. табл. 2). Наиболее выраженное снижение уровня ЛПНП отмечалось у 9 пациентов с исходным повышением этого показателя ($4,52 \pm 0,67$ ммоль/л); через 3 мес терапии их средний уровень нормализовался и оставался нормальным к 6-му месяцу ($3,24 \pm 1,10$ ммоль/л; $p < 0,02$, знаковый критерий Вилкоксона).

На фоне терапии отмечалось статистически значимое повышение среднего уровня ЛПВП по группе в целом (см. табл. 2). Динамика уровня ЛПВП у 8 больных с исходно низким их уровнем ($0,65 \pm 0,13$ ммоль/л) отражена на рис. 3. Этот показатель нормализовался уже через 1 мес исследования и сохранялся таковым до конца лечения ($1,31 \pm 0,49$ ммоль/л; $p < 0,05$, знаковый критерий Вилкоксона).

Таблица 2

Динамика показателей углеводного и липидного обмена при лечении больных ГО орлистатом

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Гликемия натощак, ммоль/л	$3,63 \pm 0,65$ (2,6—5,3)	$3,83 \pm 0,46$ (3,1—4,7)	$4,24 \pm 0,71^*$ (3,0—5,3)	$4,34 \pm 0,60^*$ (3,2—6,2)
ИРИ натощак, мЕд/мл	$20,78 \pm 15,23$ (5,7—48,7)	$15,65 \pm 8,05$ (1,6—31,6)	$10,99 \pm 6,80^{**}$ (3,0—26,8)	$11,07 \pm 7,53^*$ (3,3—28,9)
ЛПНП, ммоль/л	$2,95 \pm 1,31$ (0,78—5,97)	$3,12 \pm 1,25$ (1,87—6,99)	$2,52 \pm 1,07$ (0,47—5,18)	$2,54 \pm 0,92^{***}$ (1,08—4,65)
ЛПВП, ммоль/л	$1,02 \pm 0,29$ (0,4—1,6)	$1,18 \pm 0,44^{***}$ (0,6—2,1)	$1,27 \pm 0,42^{***}$ (0,5—2,2)	$1,48 \pm 0,48^*$ (0,4—2,6)

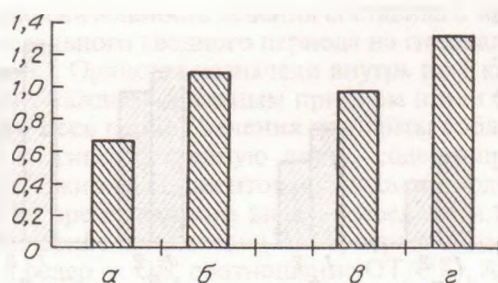


Рис. 3. Динамика уровня ЛПВП у пациентов с исходно низким их уровнем ($n = 8$) в ходе лечения орлистатом.

По оси ординат — уровень ЛПВП (в ммоль/л).

Исходно средний КА по группе в целом находился на верхней границе нормы — $3,81 \pm 2,44$ (норма $< 3,8$). К концу лечения он снизился до $2,61 \pm 2,09$ ($p < 0,02$, парный t -критерий Стьюдента). Десять пациентов исходно имели атерогенные сдвиги липидного профиля (КА $> 3,8$; средний КА $6,58 \pm 2,14$). К концу лечения у них отмечалась нормализация КА — снижение его до $3,72 \pm 1,75$ ($p < 0,001$, знаковый критерий Вилкоксона).

Таким образом, изменения липидного профиля под влиянием орлистата характеризовались снижением уровня ХС при наличии гиперхолестеринемии, уменьшением концентрации ЛПНП, повышением уровня ЛПВП и нормализацией КА, что, очевидно, связано с механизмом действия препарата. Указанные эффекты орлистата можно охарактеризовать как антиатерогенные; они не коррелировали со степенью уменьшения массы тела у больных ГО.

Нежелательные явления на фоне приема препарата проявлялись хорошо известными желудочно-кишечными реакциями (стеаторея, учащение стула), не требовали отмены препарата и самостоятельно проходили до завершения исследования, кроме стеатореи, наблюдавшейся на всем протяжении лечения.

При ГО выбор лекарственных препаратов, снижающих массу тела, ограничен, учитывая молодой возраст больных, заинтересованность гипоталамо-гипофизарной системы, вегетативную дисфункцию, артериальную гипертензию, гормонально-метаболические нарушения и психологические личностные особенности пациентов. В связи с этим предпочтение в выборе лечения должно отдаваться

препаратам не центрального, а периферического действия, к которым относится орлистат. Применение препаратов центрального действия у больных ГО требует дальнейших исследований.

Таким образом, в результате проведенного клинического исследования впервые получены данные, показавшие высокую эффективность орлистата у больных ГО. Терапия препаратов в течение 6 мес на фоне соблюдения умеренной гипокалорийной диеты с преимущественным ограничением жиров сопровождается положительной динамикой антропометрических показателей, в том числе характеризующих абдоминальное ожирение, АД, улучшением показателей обмена липидов с уменьшением выраженности атерогенных сдвигов, а также уменьшением гиперинсулинемии и повышением чувствительности к инсулину. Прогностически важно, что даже незначительное снижение массы тела при приеме орлистата привело к позитивным изменениям метаболических показателей и улучшению чувствительности к инсулину.

Выводы

1. Применение орлистата является эффективным методом лечения больных ГО. Орлистат снижает массу тела и нормализует гормонально-метаболические нарушения.

2. На фоне лечения орлистатом в течение 6 мес, как правило, нормализуется базальная гиперинсулинемия и в меньшей степени снижается стимулированная (постпрандиальная) гиперинсулинемия, возрастает чувствительность к инсулину.

3. Позитивная динамика липидного спектра крови при лечении орлистатом в основном касается снижения уровня ХС, ЛПНП и повышения уровня ЛПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caro J. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. N 4. — P. 691—695.
2. Fines N., James W. P. T., Kopelman P. G. // Int. J. Obesity. — 2000. — Vol. 24, N 3. — P. 306—313.
3. Goldstein D. J. // Ibid. — 1992. — Vol. 6. — P. 397—415.
4. Lissner L., Heitmann B. L. // Eur. J. Clin. Nutr. — 1995. — Vol. 49. — P. 79—90.
5. Prent M. L., Larsson I., William-Olsson T. // Int. J. Obesity. — 1995. — Vol. 19, N 2. — P. 221—226.
6. Zhi J., Melia A. T., Guercioli R. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1994. — Vol. 56. — P. 82—85.

Поступила 25.05.01