

ДМИТРИЙ ВИКТОРОВИЧ ВАСЕНДИН

кандидат медицинских наук, доцент кафедры техносферной безопасности Института кадастра и природопользования, Сибирский государственный университет геосистем и технологий (Новосибирск, Российская Федерация)
vasendindv@gmail.com

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Рассматривается актуальная проблема современной медицинской и биологической науки – анализ существующих методов и способов терапии хронического заболевания, к вопросам профилактики и лечения которого обращено пристальное внимание исследователей и клиницистов, – ожирения. Заболевание приобрело выраженную социальную значимость в силу его распространенности в человеческой популяции. Дан обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме терапии ожирения. Учитывая, что излечить ожирение имеющимися в настоящее время фармакологическими препаратами практически невозможно, сегодняшняя фармакотерапия по существу носит вспомогательный характер и эффективна в сочетании с диетическим, психотерапевтическими и в ряде случаев хирургическими методами лечения, осуществляемыми под квалифицированным медицинским контролем.

Ключевые слова: ожирение, фармакологическая коррекция, лечение, патогенетическая терапия

По данным Всемирной организации здравоохранения, более миллиарда людей на планете имеют лишний вес. Эта проблема затронула все слои населения независимо от социальной и профессиональной принадлежности, возраста и пола, региона проживания. В настоящее время ожирение является одним из самых распространенных метаболических нарушений у взрослого населения, особенно в экономически благополучных странах, где ожирением страдают 25–30 % населения. В некоторых регионах Восточной Европы доля полных людей уже достигла 35 %. Проблема избыточного веса актуальна даже для стран, в которых немалая часть населения голодает. В России в среднем 30 % лиц трудоспособного возраста имеют ожирение и 25 % – избыточную массу тела. Больше всего тучных людей в США: в стране избыточная масса тела зарегистрирована у 60 % населения, а не менее 27 % страдают ожирением. Повсеместно наблюдается рост частоты ожирения у детей и подростков [5]. В связи с этим ВОЗ рассматривает это заболевание как пандемию, охватывающую многие миллионы людей [14].

Ожирение, помимо того, что само по себе вызывает серьезные метаболические нарушения, в большинстве случаев предрасполагает к развитию тяжелых заболеваний, таких как заболевания печени, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), эндокринные болезни и ряд других [3], [12]. Уже не вызывает сомнения, что гипертоническая болезнь, дислипидемия, атеросклероз и инсулиннезависимый сахарный диабет имеют причинную связь с ожирением. Или, другими словами, определен-

ные изменения в регуляции метаболизма и в самом метаболизме, закономерно возникающие и развивающиеся при ожирении, ведут к развитию ассоциированной с ожирением патологии. В этом убеждают нас и эпидемиологические исследования, показывающие, что у людей с избыточным весом риск развития перечисленных выше заболеваний значительно превосходит таковой у лиц с нормальной массой тела [8], [11]. Давно известно, что если эти заболевания уже имеются, то успешное снижение избыточной массы тела позволяет уменьшить их проявления, улучшить контроль или добиться ремиссии [36]. Действительным прогрессом в наших представлениях о механизмах, ведущих к развитию этих заболеваний при ожирении, явилась разработка концепции метаболического синдрома (МС) (синдрома инсулинрезистентности, или синдрома-X).

Согласно современным представлениям, к МС можно отнести артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, атеросклероз и ишемическую болезнь сердца (ИБС), а также ИНСД [12].

В 2005 году Международный диабетический фонд (IDF) пересмотрел критерии МС. В Консенсусе IDF был сделан выраженный акцент на центральном ожирении как основной характеристике МС и были изложены более низкие критерии диагностики центрального ожирения и нарушений углеводного обмена [31]. Согласно критериям IDF, МС – это центральное ожирение (для лиц европеоидной расы окружность талии у мужчин более или равна 94 см, у женщин более или равна 80 см, для представителей других расовых групп используются этнически специфические величины) в сочетании с двумя или более из следующих

признаков: повышение систолического АД более 130 мм рт. ст., диастолического АД более 80 мм рт. ст. или проведение антигипертензивной терапии; повышение уровня ТГ более 1,7 ммоль/л или проведение специфического лечения; снижение уровня ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л для мужчин и менее 1,29 ммоль/л для женщин или проведение специфического лечения; уровень глюкозы плазмы крови натощак более 5,6 ммоль/л или уже диагностированный СД 2-го типа. Такое объединение подчеркивает наличие общих патогенетических закономерностей в развитии этих видов патологии и открывает новые возможности в профилактике и лечении как самих заболеваний, так и их осложнений.

Голодание как метод лечения ожирения в настоящее время не применяется в связи с тем, что велик риск развития осложнений (аритмии, нарушения психики, гиповитаминозы с явлениями полиневрита, поражениями кожи и волос). Длительные наблюдения за больными показали, что при возобновлении питания, как правило, отмечается интенсивное увеличение веса [7]. Основу диетотерапии ожирения составляет сбалансированное рациональное гипокалорийное питание. С помощью диетотерапии снижается избыточная масса как общей жировой ткани, так и абдоминально-висцеральной жировой ткани, избыток которой наиболее часто провоцирует развитие осложнений. Рекомендуется постепенное, длительное изменение характера питания, пищевых привычек, а не временное ограничение употребления каких-либо продуктов или их групп. В основе диетотерапии, как и любого метода лечения ожирения, лежит создание энергодифицита в организме. Снижение поступления энергии (в особенности жиров с пищей) приводит к сокращению объема жировых депо, так как в обменные процессы включаются жирные кислоты из адипоцитов, что улучшает физиолого-метаболические показатели у больных. В последние годы появляется все больше сторонников постепенного снижения калорийности суточного рациона, пороговым значением которого считается 1200 ккал для женщин и 1500 ккал для мужчин. Существует мнение, что большой энергодифицит оказывает негативное воздействие на центральные структуры, участвующие в регуляции аппетита, чувства голода и насыщения, приводит к нежелательной потере массы тела. Если первичное всестороннее обследование выявляет те или иные осложнения, в рекомендациях по питанию необходимо учитывать коррекцию липидного и углеводного обмена, а также артериального давления. Индивидуальный расчет калорийности суточного рациона проводится по формуле ВОЗ с учетом массы тела, пола, возраста и физической активности пациента. Для женщин: 18–30 лет $(0,0621 \times \text{масса в кг} + 2,0357) \times 240$; 31–60 лет $(0,0342 \times \text{масса в кг} + 3,5377) \times 240$; старше 60 лет $(0,0377 \times$

$\text{масса в кг} + 2,7545) \times 240$; для мужчин: 18–30 лет $(0,0630 \times \text{масса в кг} + 2,8957) \times 240$; 31–60 лет $(0,0484 \times \text{масса в кг} + 3,6534) \times 240$; старше 60 лет $(0,0491 \times \text{масса в кг} + 2,4587) \times 240$. При минимальной физической нагрузке полученный результат остается без изменения. При среднем уровне физической активности умножают на коэффициент, равный 1,3, при высоком уровне – на 1,5.

В целях создания отрицательного энергетического баланса суточная калорийность уменьшается на 500 ккал, при этом для женщин она должна быть не менее 1200 ккал/сут, для мужчин – 1500 ккал/сут. Такой дефицит энергии обеспечит снижение массы тела на 0,5–1 кг в неделю. Если же исходная суточная калорийность питания составляла 3000–5000 ккал, проводится постепенное ее уменьшение (максимально на 20 %). После снижения массы тела на 10–15 % пересчитывают суточную калорийность – необходимо для последующего удержания достигнутого результата в течение 6–9 месяцев [10]. Рекомендуется дробный прием пищи (не менее 4 раз в день), употребление продуктов, содержащих большое количество балластных веществ, особенно свежих овощей и фруктов, ограничение продуктов, содержащих быстроусвояемые углеводы (особенно при нарушениях углеводного обмена), богатые жиром продукты.

Большое внимание уделяют распределению калоража в течение дня: основной объем пищи приходится на первую половину дня, а на ужин оставляют не более 15–20 % от рассчитанного количества. Потребление холестерина с пищей на протяжении всего лечения необходимо ограничить до 250–300 мг в сутки, а приоритет потребляемых жиров сместить в сторону моно- и полиненасыщенных жирных кислот, так как часто у больных ожирением имеются два и более факторов риска ИБС. При необходимости коррекции артериального давления целесообразно ограничение потребления хлорида натрия до 5 г в сутки.

Следует признать, что больные ожирением очень часто плохо придерживаются рекомендаций резко изменить свои пищевые привычки, чувствуют неудовлетворенность и недовольство и, в конечном итоге, вновь прибавляют в весе. Поэтому целесообразно постепенное, длительное изменение характера питания и пищевых пристрастий, а не временное ограничение употребления определенных продуктов питания. При проведении немедикаментозного лечения в большинстве случаев применяют методику умеренного поэтапного снижения веса, в рамках которой выделяют три основных этапа. На первом этапе лечения (с 1-го по 6-й месяц) добиваются снижения веса примерно на 10 % от исходной величины. На втором этапе лечения (с 7-го по 12-й месяц) поддерживают вес на таком уровне, чтобы он был на 5–10 % ниже исходного; на этом этапе

не следует стремиться к дальнейшему снижению массы тела в связи со снижением основного обмена, которое происходит через 6 месяцев с момента начала лечения ожирения; попытка форсировать снижение веса на этом этапе вызывает столь значимое уменьшение основного обмена, что у пациентов развивается рецидив ожирения. На третьем этапе лечения (через 1 год с начала лечения, когда основной обмен веществ стабилизируется на достигнутом новом уровне) добиваются дальнейшего уменьшения массы тела. Существуют и другие рекомендации по диетотерапии при ожирении: диета Эткинса, белковая диета (диета Zone), вегетарианская диета Орниша и даже диета, предусматривающая питание пациента в зависимости от его группы крови. Недостатками всех этих видов диетотерапии является то, что они не были опробованы в многоцентровых клинических исследованиях, а при их соблюдении наблюдались существенные побочные эффекты. Эффективность различных видов диетотерапии ожирения оценивалась специалистами, составляющими Национальный реестр коррекции массы тела (США). Были проанализированы 3000 случаев успешного немедикаментозного лечения ожирения. Оказалось, что в 98,1 % случаев успех в лечении ожирения был достигнут у больных, соблюдавших низкокалорийную диету, в 0,9 % – у пациентов, придерживавшихся диеты Эткинса, и в 1 % – при остальных видах диетического лечения [1]. Комбинирование диеты с нагрузками в течение полугода способно обеспечить снижение массы тела при ожирении на 5–10 %. Часто пациенты считают такой эффект «незначимым», но он, однако, благоприятно влияет на многие ассоциирующиеся с избыточным питанием клинические состояния, повышая, в первую очередь, качество жизни больных.

Для увеличения расхода энергии особое внимание уделяется расширению аэробной физической активности. Оптимальным видом физической нагрузки, применяемой для лечения ожирения, является динамическая аэробная нагрузка. Наиболее эффективны для снижения массы тела бег, плавание, езда на велосипеде, занятия аэробикой, лыжные тренировки. Вне сомнений, самым простым, доступным и эффективным видом физической нагрузки является ходьба. Начинать физические тренировки следует с ходьбы в среднем темпе – 100 шагов в минуту. Продолжительность таких тренировок составляет 30 минут, а их периодичность – 3–4 раза в неделю. Постепенно интенсивность нагрузки увеличивают: темп ходьбы доводят до высокого (160 шагов в минуту), продолжительность – до 45–60 минут, периодичность – до 1 раза в день. Такой объем физической активности позволяет увеличить энергозатраты на 200–300 ккал в сутки [1], [7], [10]. Регулярная физическая нагрузка повышает затраты энергии, под их воздействием

происходят изменения в композиционном составе тела: увеличивается мышечный компонент и уменьшается жировая масса, а также ОТ и ОТ/ОБ. Но, как показывают зарубежные и отечественные исследования, физические упражнения без снижения калорийности суточного рациона имеют незначительное влияние на снижение как массы тела в целом, так и массы АВЖТ. Так, по данным J.-P. Despres и соавт., применение в течение 14 месяцев только аэробных физических упражнений у женщин пременопаузального возраста с ожирением привело к снижению жировой массы в среднем только на 4,6 кг. У мужчин влияние силовых нагрузок без диетотерапии в течение 27 недель дало еще меньший результат (жировая масса снизилась лишь на 2,4 кг). Известно, что при интенсивной ходьбе в течение 45–60 минут 4 раза в неделю затрачивается до 1000 ккал за неделю, что приводит к снижению массы тела на 0,15 кг. До сих пор нет четких рекомендаций, какой вид упражнений более предпочтителен при ожирении. Тем не менее при планировании и осуществлении длительных программ лечения ожирения включение физических упражнений необходимо – они помогают предотвратить нарастание веса и поддержать достигнутые результаты. Данные выводы были получены в ходе нескольких рандомизированных исследований. Большая часть пациентов, получавших диетотерапию в сочетании с комплексом физических упражнений, удерживали снижение массы тела в течение 1 года после лечения в сравнении с теми, кто лечился только диетой (хотя данные результаты были не всегда статистически значимы). Понятие «физическая активность» предполагает как занятия конкретными физическими упражнениями, так и изменение образа жизни в целом. Изменение образа жизни в целом подразумевает всестороннюю физическую активность, в том числе увеличение энергозатрат в течение всего дня любыми доступными способами. R. Andersen с соавт. выявили, что всестороннее увеличение физической активности в комбинации с диетотерапией приводит к снижению массы тела в среднем на 8 кг в течение 16 недель. Пациенты, занимавшиеся локальными физическими упражнениями без изменения образа жизни в целом, показали худший результат в поддержании достигнутых результатов в сравнении с теми, кто полностью изменил свой образ жизни: набор массы тела в течение 1 года составил в среднем 1,6 кг и 0,08 кг соответственно. К сожалению, несмотря на доказанную эффективность сочетания диетотерапии с повышением физической активности, только 20 % пациентов, стремящихся снизить массу тела, используют эти лечебные подходы одновременно [23].

Помимо диетотерапии и увеличения физической нагрузки, для успешного лечения ожирения необходимо изменить пищевое поведение паци-

ента. Ожирение очень часто сопровождается различными видами нарушения пищевого поведения. В связи с тем что эти изменения касаются в основном контроля над поведенческими реакциями, в идеале управление пищевым поведением необходимо проводить при участии психоневролога. Немедикаментозное лечение ожирения не может быть успешным без адекватной поведенческой терапии. Последняя предусматривает создание у пациента мотивации на снижение веса, ориентацию больного на пожизненное выполнение программы борьбы с ожирением, самоконтроль с ведением дневника веса, питания и режима физической активности, ограничение приема препаратов, способствующих повышению веса, лечение половой дисфункции и депрессивных нарушений, борьбу со стрессом, «седиментарным» образом жизни, соблюдение правил приема пищи и другие мероприятия [4]. Результаты опубликованных исследований свидетельствуют, что взрослые пациенты с ожирением могут еженедельно терять около 0,5 кг массы тела при уменьшении дневного потребления пищевых продуктов на 500–1000 ккал от исходного уровня. Более серьезное ограничение питания с применением низкокалорийных диет позволяет ускорить снижение массы тела, но практически не влияет на долговременные результаты диетотерапии [23]. С другой стороны, сочетание ограничительных диет с повышением физической активности делает поддержание снижения массы тела в течение длительного периода более вероятным, хотя на первом этапе физические нагрузки лишь минимально усиливают эффект уменьшения калорийности питания [27]. Практический опыт свидетельствует, что снижение массы тела, достигаемое с использованием немедикаментозных методов, в большинстве случаев достаточно сложно удержать, и вес пациентов постепенно возвращается к исходному уровню или даже начинает превышать его. Как справедливо отмечает М. Т. McGuire с соавт., с использованием только лишь немедикаментозных методов лечения ожирения в большинстве случаев трудно добиться снижения массы тела, а поддержание достигнутого эффекта представляется еще более трудной задачей [27].

До относительно недавнего времени ожирение рассматривалось как следствие или невоздержанности, или даже психопатологии, не поддающееся специфическому медикаментозному лечению. Появившиеся в 1960-е годы методы лечения ожирения, базирующиеся на изменении образа жизни, вселили надежду, что модификация питания, уменьшение или отказ от употребления алкоголя, обязательное использование физических упражнений могут обеспечить непрерывное снижение массы тела и долговременное поддержание преследуемого эффекта [14]. При этом фармакологическим препаратам отводилась

лишь роль непродолжительно назначаемых дополнительных средств, используемых преимущественно пациентами, стремящимися добиться «идеальной массы тела», – такой подход был признан неэффективным и решительно неоправданным [25]. Первые публикации о лечении ожирения фармакопрепаратами появились еще в 1893 году. Тогда для снижения массы тела впервые стали применять вытяжку из ткани щитовидной железы животных. Но клинический опыт показал, что при длительном применении в больших дозах препарат вызывал гипертиреозидизм и повышение аппетита. При этом эффективность лечения оставалась очень низкой. Поиски новых лекарственных форм привели к появлению в 1933 году динитрофенола. Однако его длительное применение осложнялось развитием катаракты и полинейропатии. Прорывом в лечении ожирения явился синтез в 1937 году нового препарата амфетамина (α -метил- β -фенэтиламин), подавляющего аппетит. Но вскоре было отмечено, что препарат обладает высокой способностью вызывать выраженную лекарственную зависимость. К настоящему времени анорексические средства – производные β -фенэтиламина из группы адрениргических препаратов (амфетамин, фендиметразин) – не разрешены для лечения ожирения из-за их серьезных побочных действий: лекарственной зависимости, нервного возбуждения, депрессии, бессонницы, запоров, повышения АД, тахикардии и т. д. [17]. Ситуация коренным образом изменилась в 1992 году после публикации результатов серии исследований Weintraub и соавт., свидетельствующих о хорошей эффективности комбинации немедикаментозных методов лечения ожирения с двумя препаратами, обладающими различным механизмом действия, – фенфлурамином и фентермином («phen-fen») [18]. Было показано, что проводящаяся на регулярной основе фармакотерапия способна обеспечить непрерывное снижение массы тела в течение 3,5 года. Такой подход базировался на достаточно простой схеме, в соответствии с которой при ожирении, как и при любом ином хроническом заболевании, заметный терапевтический эффект может быть достигнут лишь при длительном применении лекарственных средств. Более того, новый подход подкреплялся нежеланием большинства больных неопределенно долго переносить серьезные ограничения, накладываемые на их образ жизни немедикаментозными методами лечения ожирения. Имеются основания полагать, что пролонгированный прием лекарств может повысить приверженность больных с ожирением к диетотерапии и модификации их поведения, необходимым для длительного поддержания планируемого терапевтического эффекта. Последующие события – отзыв с фармацевтического рынка фенфлурамина и близкого ему дексфенфлурамина, обусловленный утяжелением кардиоме-

табалического риска, — уменьшили энтузиазм в отношении медикаментозной терапии ожирения, но не перечеркнули ее основополагающую идею — необходимость длительного назначения. В настоящее время фармакотерапия используется при ожирении в качестве дополнительного метода на фоне немедикаментозных методов лечения. Фармакотерапия показана, в первую очередь, больным с высоким риском ассоциирующихся с избыточной массой тела патологических состояний и при неэффективности адекватно проводимого немедикаментозного лечения [29]. Использование тиреоидных гормонов, мочегонных препаратов, вытяжек из гипофиза ушло в далекое прошлое [24]. Препараты для лечения ожирения обязательно должны иметь достаточно хорошо изученные механизмы действия, быть безопасными при длительном применении и иметь минимум побочных эффектов [2]. Все фармацевтические препараты для лечения ожирения представляются возможным классифицировать по механизму действия: 1) снижающие потребление пищи — препараты центрального действия (фентермин, фенфлурамин (минифаж), дексфенфлурамин (изолипан), сибутрамин (меридиа)); 2) увеличивающие расход энергии (термогенные симпатомиметики (эфедрин), кофеин, сибутрамин (меридиа)); 3) уменьшающие всасывание питательных веществ — препараты периферического действия (орлистат (ксеникал)). Ранее для лечения ожирения в основном использовались препараты, действующие на центральную нервную систему путем усиления секреции и/или торможения обратного захвата нейромедиаторов (серотонина и норадреналина) в пресинаптических окончаниях гипоталамических ядер, — фентермин, мазиндол и близкий по механизму действия к фентермину фенилпропаноламин. Фентермин и мазиндол отнесены к группе адренергических препаратов. Их действие основано на усилении секреции (фентермин) или частичной блокаде обратного захвата (мазиндол) норадреналина в латеральном отделе гипоталамуса, что приводит к увеличению концентрации норадреналина в синаптической щели и сопровождается стимуляцией адренорецепторов и торможением потребления пищи. Определенный вклад в усиление подавления чувства голода вносит частичная блокада фентермином обратного захвата дофамина в тех же отделах центральной нервной системы, однако это может приводить к развитию зависимости. Мазиндол не обладает подобным действием и благодаря этому практически не вызывает зависимости. Среди основных побочных эффектов отмечаются бессонница, нервно-эмоциональное возбуждение, диспепсические расстройства. Препараты для длительного применения не разрешены. Фенилпропаноламин по механизму действия близок к фентермину, однако он не влияет на обратный захват дофамина и, следовательно, не вызывает привыкания.

В настоящее время во многих странах (Россия не входит в их число) его используют для лечения ожирения. Длительных исследований его эффективности не проводилось. В краткосрочных плацебо-контролируемых испытаниях отмечались слабые временные побочные эффекты, а при применении препарата в дозе более 75 мг/сут, особенно в сочетании со стимулятором центральной нервной системы кофеином, наблюдалось повышение величины артериального давления. Фенфлурамин и его D-изомер дексфенфлурамин являются серотонинергическими препаратами. Их действие обусловлено усилением секреции серотонина (преимущественно в гипоталамусе). Препараты широко использовались с 1985 года в 65 странах мира. Среди побочных эффектов отмечались сухость в полости рта, диарея, повышенная утомляемость, полиурия, сонливость. В 1997 году фенфлурамин и дексфенфлурамин были отозваны из продажи по причине развития на фоне их применения первичной легочной гипертензии и высокой степени кардиометаболического риска. В настоящее время флуоксетин является препаратом выбора для лечения ожирения у больных с депрессией, которым требуются одновременно антидепрессант и препарат для снижения массы тела. Флуоксетин является селективным ингибитором обратного захвата серотонина. Для лечения ожирения препарат не используется, так как при длительном наблюдении (12 месяцев) для достижения снижения массы тела требовались дозы, в 2–3 раза превышающие средние терапевтические дозы антидепрессантов. Заметный эффект при этом наблюдался только в течение 6 месяцев, а затем происходило обратное увеличение массы тела, несмотря на продолжающееся лечение. Был выявлен целый ряд побочных эффектов — астения, повышенная потливость, нервное возбуждение, тремор, сексуальные дисфункции [16].

В Российской Федерации в качестве лекарственных средств для лечения ожирения зарегистрированы орлистат 120 мг и сибутрамин [15]. Среди представителей группы препаратов центрального действия, способствующих быстрому появлению чувства насыщения и уменьшающих аппетит, широкое практическое применение при длительной терапии ожирения нашел лишь препарат сибутрамин, обладающий, как известно, смешанным норадренергическим/серотонинергическим действием. Известны случаи назначения пациентам норадренергических аноректиков, но их применяют при кратковременной терапии. Так, например, на американском рынке присутствуют норадренергические препараты фентермин, диэтилпропион, фендиметразин и бензфетамин. Из-за риска развития привыкания продолжительность применения каждого из них не должна превышать 12 недель [30], хотя в плацебо-контролируемых исследованиях безопас-

ности эти препараты использовались в течение 6 месяцев и более [19]. В этих работах показано, что норадренергические препараты вызывают постоянное, но умеренное снижение массы тела. К их побочным эффектам относят бессонницу, сухость во рту, запор, эйфорию, сердцебиение и артериальную гипертензию. Противопоказаниями к применению указанных препаратов являются артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, гипертиреоз, глаукома, нервно-психическое возбуждение, лекарственная зависимость в анамнезе [30].

В настоящее время к медицинскому применению по многим показаниям, прямо не связанным с терапией ожирения, разрешены селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Они, в частности, используются в психиатрии для лечения обсессивно-компульсивных расстройств. В непродолжительных исследованиях некоторые из этих препаратов вызвали снижение массы тела. Наиболее тщательно в этом плане оценивался флуоксетин. Было обнаружено, что при применении продолжительностью до 6 месяцев препарат снижал массу тела по сравнению с плацебо, но в течение следующих 6 месяцев на фоне продолжающегося приема флуоксетина вес пациентов возвращался к исходному уровню [20]. Другой ингибитор обратного захвата серотонина – сертралин – также не продемонстрировал способности поддерживать снижение массы тела при длительном применении. Из всей группы центрально действующих средств для снижения массы тела только сибутрамин применяется сегодня (в сочетании с низкокалорийной диетой) как для снижения веса, так и его длительного поддержания на сниженном уровне. Сибутрамин и его активные метаболиты ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, пролонгируя таким образом взаимодействие этих нейротрансмиттеров с их постсинаптическими рецепторами [29]. Одновременно препарат является слабым ингибитором обратного захвата дофамина. В отличие от фенфлурамина и дексфенфлурамина, сибутрамин не усиливает высвобождение серотонина и не вызывает кардиометаболических нарушений [26]. Сибутрамин назначается по 5–15 мг 1 раз в сутки. Если в результате 3-месячного курса лечения не удастся снизить массу тела на 5 %, терапию сибутрамином следует прекратить. Продолжительность лечения не должна превышать 1 года, так как вопрос о безопасности и эффективности сибутрамина при более длительном применении требует дальнейшего изучения. Плацебо-контролируемые клинические исследования свидетельствуют, что в результате 6-месячного приема сибутрамина на фоне низкокалорийной диеты масса тела у большинства пациентов снижается на 5–8 % (на 1–4 % в группе плацебо) [13]. Имеются также данные, подтверждающие эффективность сибутрамина при применении в

течение года [6]. В одном из исследований [15] больные ожирением, у которых 6-месячный курс сибутрамина (10 мг/день) приводил к снижению массы тела более чем на 5 %, были рандомизированы к продолжению приема этого препарата или плацебо в течение 18 месяцев. Хотя в период второго года наблюдения в обеих группах отмечалось возрастание массы тела по сравнению с достигнутым в результате 6-месячной терапии уровнем, продолжительное применение сибутрамина обеспечивало лучший контроль за весом больных. У более чем 25 % пациентов, принимавших этот аноректик, удавалось поддерживать снижение массы тела в течение всего срока исследования. Снижение массы тела, достигнутое с помощью одной низкокалорийной диеты, также удавалось поддерживать с помощью сибутрамина. Помимо снижения массы тела, лечение сибутрамином ассоциируется с благоприятным воздействием на другие метаболические факторы риска, такие как гиперлипидемия и гиперурикемия. При сахарном диабете 2-го типа препарат улучшает гликемический контроль, позитивно влияет на уровень инсулина в плазме крови [15]. В целом сибутрамин хорошо переносится больными. К его наиболее значимым побочным эффектам относятся артериальная гипертензия и увеличение частоты сердечных сокращений. Однако эти явления обычно умеренно выражены и требуют отмены препарата не более чем у 5 % больных [13]. Следует учитывать, что лечение сибутрамином может сопровождаться снижением эффективности антигипертензивной терапии. К другим побочным реакциям, наблюдаемым при приеме сибутрамина, относят сухость во рту, головную боль, бессонницу и запор [17].

Терапевтическое действие другого известного клиницистам препарата – орлистата – обусловлено его способностью связывать липазы в просвете кишечника, что блокирует гидролиз пищевого жира (триглицеридов) до абсорбируемых свободных жирных кислот и моноацилглицеринов, предупреждая их поступление в системный кровоток. У пациентов, принявших с пищей или в течение 1 часа после еды по 120 мг орлистата (обычная терапевтическая дозировка), со стулом в неизменном виде экскретируется приблизительно 1/3 пищевого жира, что ведет к уменьшению калорийности питания [29]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании орлистат, назначавшийся в течение 1 года, снижал массу тела у больных ожирением в среднем на 9 % против 5,8 % в группе плацебо [30]. Препарат способен замедлять скорость прироста массы тела в течение второго года применения. В плацебо-контролируемых исследованиях различие между группами пациентов по этому показателю составляло около 2,5 кг [22]. Важно подчеркнуть, что в продолжительных исследованиях применение ассоциирова-

лось с умеренным снижением диастолического артериального давления, концентрации инсулина натощак, уровней общего холестерина и холестерина фракции липопротеинов низкой плотности [28]. Анализ полученных данных свидетельствует, что гипохолестеринемическое действие орлистата не зависело от его способности снижать массу тела. При сахарном диабете 2-го типа прием орлистата способствовал небольшому, но статистически значимому снижению веса больных. Этим, однако, его терапевтическое действие не ограничивалось. Препарат нормализовал уровень гликозилированного гемоглобина и снижал потребность пациентов в приеме производных сульфонилмочевины [24]. Побочные эффекты орлистата включают расстройства со стороны органов желудочно-кишечного тракта: метеоризм, частые позывы к дефекации, недержание кала, стеаторею. Обычно эти явления носят легкий или умеренный характер, их частота снижается по мере возрастания продолжительности лечения, однако почти в 9 % случаев они становятся причиной отмены орлистата. Кроме того, этот препарат снижает абсорбцию жирорастворимых витаминов, в первую очередь витамина D, что делает обязательным дополнительный прием поливитаминов. Последние должны назначаться не менее чем за 2 часа до приема орлистата или через 2 часа после него. Противопоказаниями к применению орлистата являются хронические нарушения кишечного всасывания и холестаза. При назначении препарата важно учитывать его взаимодействие с циклоспорином [30].

Абсолютное большинство пищевых добавок и фитопрепаратов, предлагаемых для снижения массы тела, не обладают доказанной эффективностью, а те немногие из них, эффективность

которых подтверждена в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, далеко небезопасны из-за риска развития тяжелых и плохо прогнозируемых побочных реакций [21]. Это не позволяет рекомендовать существующие на сегодняшний день растительные средства для включения в программы по снижению избыточной массы тела.

Важно подчеркнуть, что лекарственная терапия, направленная на снижение массы тела, во всех случаях должна проводиться на фоне немедикаментозных методов борьбы с ожирением, включающих ограничительные диеты и увеличение физических нагрузок. Лекарственная терапия не рекомендуется детям, при беременности и лактации, а также лицам старше 65 лет, поскольку в этих группах практически не изучены эффективность и безопасность применения препаратов для лечения ожирения. Не рекомендуется одновременный прием нескольких препаратов со сходным механизмом действия. При решении вопроса о необходимости хирургического вмешательства при ожирении учитываются следующие обстоятельства: социально-психологические осложнения в самочувствии больного; его глубокая эстетическая неудовлетворенность; неизбежность операции по жизненным показаниям при морбидном ожирении (синдром ночных апноэ). Таким образом, для достижения максимальной эффективности в лечении ожирения необходим индивидуальный комплексный подход, в основе которого лежит тщательное обследование больного, сочетание диетотерапии, модификации образа жизни, фармакологической поддержки, а также всесторонний врачебный контроль и самоконтроль над избыточной массой тела в течение всей жизни пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессесен Д. Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение. М.: Бином, 2006. 240 с.
2. Бутрова С. А. Сибутрамин в лечении ожирения // Российский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 9. С. 348–351.
3. Васендин Д. В. Структурно-функциональные изменения в печени при ожирении (обзор литературы) // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Сер. «Естественные и технические науки». 2014. № 8 (145). Т. 2. С. 57–62.
4. Вознесенская Т. Г., Вахмистров А. В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2001. № 12. С. 19–24.
5. Маскова Г. С., Черная Н. Л., Нечаева Т. Н., Баярова С. А. Особенности клинико-функционального и метаболического статуса у детей и подростков с ожирением в возрастном аспекте // Профилактическая и клиническая медицина. 2014. Т. 53. № 4. С. 92–96.
6. Мельниченко Г. А. Ожирение в практике эндокринолога // Российский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 2. С. 82–87.
7. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: МИА, 2004. 456 с.
8. Панова Е. И., Мартышина О. В., Данилов В. А. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования // Современные технологии в медицине. 2013. Т. 5. № 2. С. 108–115.
9. Романцова Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм. 2011. № 1. С. 5–19.
10. Савельева Л. В. Современная концепция лечения ожирения // Ожирение и метаболизм. 2011. № 1. С. 51–56.
11. Усенко Г. А., Усенко А. Г., Васендин Д. Н., Нишета О. В., Машков С. В., Величко Н. П., Козырева Т. Ю. Липиды крови, ожирение и уровень осложнений гипертонической болезни в зависимости от психосоматических особенностей пациента и лечения // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11: Медицина. 2014. № 1. С. 133–141.
12. Чазова Е. И., Мычка В. Б. Метаболический синдром. М.: Media Medica, 2004. 168 с.

13. Bach D. S., Rissanen A. M., Mendel C. M., Shepherd G., Weinstein S. P., Kelly F., Seaton T. B., Patel B., Pekkarinen T. A., Armstrong W. F. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine // *Obes. Res.* 1999. № 7. P. 363–369.
14. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits // *Obes. Res.* 1995. № 3. P. 211–216.
15. Bray G. A., Blackburn G. L., Ferguson J. M., Greenway F. L., Jain A. K., Mendel C. M., Ryan D. H., Schwartz S. L., Scheinbaum M. L., Seaton T. B. Sibutramine produces dose-related weight loss // *Obes. Res.* 1999. № 7. P. 189–198.
16. Bray G. A. Clinical evaluation and introduction to treatment of overweight // *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity*. 1998. P. 131–166.
17. Bray G. A. Evaluation of drugs for treating obesity // *Obes Res.* 1995. № 3. P. 425–434.
18. Bray G. A., Greenway F. L. Current and potential drugs for treatment of obesity // *Endocr. Rev.* 1999. № 20. P. 805–875.
19. Connolly H. M., Crary J. L., McGoon M. D., Hensrud D. D., Edwards B. S., Edwards W. D., Schaff H. V. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phenentermine // *New Engl. J. Med.* 1997. № 337. P. 581–588.
20. Connolly H. M., McGoon M. D. Obesity drugs and the heart // *Curr. Probl. Cardiol.* 1999. № 24. P. 745–792.
21. Davidson M. H., Hauptman J., DiGirolamo M., Foreyt J., Halstead C. H., Heber D., Heimbarger D. C., Lucas C. P., Robbins D. C., Chung J., Heymsfield S. B. Weight control and risk factor reduction in obese subject treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1999. № 281. P. 235–242.
22. Finer N., Bloom S. R., Frost G. S., Banks L. M., Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2000. № 2. P. 105–112.
23. From the Centers for Disease Control and Prevention: update: prevalence of overweight among children, adolescents, and adults – United States 1988–1994 // *JAMA*. 1997. P. 277–1111.
24. Heck A. M., Yanovski J. A., Calis K. A. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity // *Pharmacotherapy*. 2000. № 20. P. 270–279.
25. Yanovski S. Z., Yanovski J. A. Obesity // *New Engl. J. Med.* 2002. № 346. P. 591–602.
26. Kernan W. N., Viscoli C. M., Brass L. M., Broderick J. P., Brott T., Feldmann E., Morgenstern L. B., Wilterdink J. L., Horwitz R. I. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke // *New Engl. J. Med.* 2000. № 343. P. 1826–1832.
27. Khan L. K., Serdula M. K., Bowman B. A., Williamson D. F. Use of prescription weight loss pills among U.S. adults in 1996–1998 // *Ann. Intern. Med.* 2001. № 134. P. 284–286.
28. McGuire M. T., Wing R. R., Klem M. L., Hill J. O. Behavioral strategies of individuals who have maintained long-term weight losses // *Obes. Res.* 1999. № 7. P. 334–341.
29. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk // *Arch. Intern. Med.* 2000. № 160. P. 898–904.
30. Ryan D. H. Use of sibutramine and other noradrenergic and serotonergic drugs in the management of obesity // *Endocrine*. 2000. № 13. P. 193–199.
31. Zimmet P., Alberti G., Shaw J. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and results // *Diabetes Voice*. 2005. Vol. 50. P. 31–33.

Vasendin D. V., Siberian State University of Geosystems and Technologies (Novosibirsk, Russian Federation)

MODERN APPROACHES TO OBESITY TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

The actual problem of modern medical and biological sciences – the analysis of existing methods employed in treatment of chronic diseases and their prevention – is studied and presented in the article. The attention of multiple researchers and clinicians is focused on obesity. The disease has acquired a status of considerable social importance because of its prevalence in human population. A review of the national and foreign literature devoted to the problem of obesity treatment is conducted. Considering the fact that the cure of obesity with available drugs is almost impossible, today's pharmacotherapy is characterized by secondary character and is effective in combination with particular diets, psychotherapy and, in some cases, with surgical treatment carried out under qualified medical supervision.

Key words: obesity, pharmacological correction, treatment, pathogenic therapy

REFERENCES

1. Bessesen D. G., Kushner R. *Izbytochnyy ves i ozhirenie. Profilaktika, diagnostika i lechenie* [Excess weight and obesity. Prevention, diagnosis and treatment]. Moscow, Binom Publ., 2006. 240 p.
2. Butrova S. A. Sibutramine in the treatment of obesity [Sibutramin v lechenii ozhireniya]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal]. 2001. Vol. 9. № 9. P. 348–351.
3. Vasendin D. V. Structural and functional changes in the liver in obesity (literature review) [Strukturno-funktsional'nye izmeneniya v pecheni pri ozhireнии (obzor literatury)]. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: "Estestvennye i tekhnicheskie nauki"* [Proceedings of Petrozavodsk State University. Natural & Engineering Sciences]. 2014. № 8 (145). Vol. 2. P. 57–62.
4. Voznesenskaya T. G., Vakhmistrov A. V. Clinical-psychological analysis of eating disorders in obesity [Kliniko-psikhologicheskiy analiz narusheniy pishchevogo povedeniya pri ozhireнии]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* [Journal of neuropathology and psychiatry. S. S. Korsakov]. 2001. № 12. P. 19–24.
5. Maskova G. S., Chernaya N. L., Nechaeva T. N., Bayurova S. A. The clinical and functional and metabolic status in children and adolescent with obesity in the age aspect [Osobennosti kliniko-funktsional'nogo i metabolicheskogo statusa u detey i podrostkov s ozhireнием v vozrastnom aspekte]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina* [Preventive and clinical medicine]. 2014. Vol. 53. № 4. P. 92–96.
6. Mel'nichenko G. A. Obesity endocrinologist in practice [Ozhirenie v praktike endokrinologa]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal]. 2001. Vol. 9. № 2. P. 82–87.

7. *Ozhirenie: etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty: rukovodstvo dlya vrachey / Pod red. I. I. Dedova, G. A. Mel'nichenko* [Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects: instruction manual for doctors / Ed. by I. I. Dedov, G. A. Melnichenko]. Moscow, MIA Publ., 2004. 456 p.
8. Panova E. I., Martyshina O. V., Danilov V. A. Pathology associated with obesity: frequency, nature and mechanisms of formation [Assotsirovannaya s ozhireniem patologiya: chastota, kharakter i nekotorye mekhanizmy formirovaniya]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* [Modern technologies in medicine]. 2013. Vol. 5. № 2. P. 108–115.
9. Romantsova T. I. Obesity epidemic: the obvious and probable causes [Epidemiya ozhireniya: ochevidnye i veroyatnye prichiny]. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and metabolism]. 2011. № 1. P. 5–19.
10. Savel'eva L. V. The modern concept of treatment of obesity [Sovremennaya kontseptsiya lecheniya ozhireniya]. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and metabolism]. 2011. № 1. P. 51–56.
11. Usenko G. A., Usenko A. G., Vasendin D. V., Nishcheta O. V., Mashkov S. V., Velichko N. P., Kozyreva T. Yu. Blood lipids, obesity, and incidence of complications of hypertension depending on psychosomatic characteristics of the patient and treatment [Lipidy krovi, ozhirenie i uroven' oslozhneniy gipertonicheskoy bolezni v zavisimosti ot psikhosomaticheskikh osobennostey patsienta i lecheniya]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 11: Meditsina* [Vestnik of Saint Petersburg state University. Series 11: Medicine]. 2014. № 1. P. 133–141.
12. Chazova E. I., Mychka V. B. *Metabolicheskiy sindrom* [Metabolic syndrome]. Moscow, Media Medica Publ., 2004. 168 p.
13. Bach D. S., Rissanen A. M., Mendel C. M., Shepherd G., Weinstein S. P., Kelly F., Seaton T. B., Patel B., Pekkarinen T. A., Armstrong W. F. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine // *Obes. Res.* 1999. № 7. P. 363–369.
14. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits // *Obes. Res.* 1995. № 3. P. 211–216.
15. Bray G. A., Blackburn G. L., Ferguson J. M., Greenway F. L., Jain A. K., Mendel C. M., Ryan D. H., Schwartz S. L., Scheinbaum M. L., Seaton T. B. Sibutramine produces dose-related weight loss // *Obes. Res.* 1999. № 7. P. 189–198.
16. Bray G. A. Clinical evaluation and introduction to treatment of overweight // *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity*. 1998. P. 131–166.
17. Bray G. A. Evaluation of drugs for treating obesity // *Obes Res.* 1995. № 3. P. 425–434.
18. Bray G. A., Greenway F. L. Current and potential drugs for treatment of obesity // *Endocr. Rev.* 1999. № 20. P. 805–875.
19. Connolly H. M., Crary J. L., McGoon M. D., Hensrud D. D., Edwards B. S., Edwards W. D., Schaff H. V. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine // *New Engl. J. Med.* 1997. № 337. P. 581–588.
20. Connolly H. M., McGoon M. D. Obesity drugs and the heart // *Curr. Probl. Cardiol.* 1999. № 24. P. 745–792.
21. Davidson M. H., Hauptman J., DiGirolamo M., Foreyt J. P., Halstead C. H., Heber D., Heimbarger D. C., Lucas C. P., Robbins D. C., Chung J., Heymsfield S. B. Weight control and risk factor reduction in obese subject treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial // *JAMA.* 1999. № 281. P. 235–242.
22. Finer N., Bloom S. R., Frost G. S., Banks L. M., Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2000. № 2. P. 105–112.
23. From the Centers for Disease Control and Prevention: update: prevalence of overweight among children, adolescents, and adults – United States 1988–1994 // *JAMA.* 1997. P. 277–1111.
24. Heck A. M., Yanovski J. A., Calis K. A. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity // *Pharmacotherapy.* 2000. № 20. P. 270–279.
25. Yanovski S. Z., Yanovski J. A. Obesity // *New Engl. J. Med.* 2002. № 346. P. 591–602.
26. Kernan W. N., Viscoli C. M., Brass L. M., Broderick J. P., Brott T., Feldmann E., Morgenstern L. B., Wilterdink J. L., Horwitz R. I. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke // *New Engl. J. Med.* 2000. № 343. P. 1826–1832.
27. Khan L. K., Serdula M. K., Bowman B. A., Williamson D. F. Use of prescription weight loss pills among U.S. adults in 1996–1998 // *Ann. Intern. Med.* 2001. № 134. P. 284–286.
28. McGuire M. T., Wing R. R., Klem M. L., Hill J. O. Behavioral strategies of individuals who have maintained long-term weight losses // *Obes. Res.* 1999. № 7. P. 334–341.
29. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk // *Arch. Intern. Med.* 2000. № 160. P. 898–904.
30. Ryan D. H. Use of sibutramine and other noradrenergic and serotonergic drugs in the management of obesity // *Endocrine.* 2000. № 13. P. 193–199.
31. Zimmet P., Alberti G., Shaw J. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and results // *Diabetes Voice.* 2005. Vol. 50. P. 31–33.

Поступила в редакцию 22.06.2015