

ОЖИРІННЯ ЯК ТЕРАПЕВТИЧНА ПРОБЛЕМА: СЬОГОДЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

©Д. А. Лисенко, С. І. Семененко, О. В. Кривов'яз

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. В статті представлені сучасні погляди на проблему терапії ожиріння. Розглянуті основні напрями фармакотерапевтичного впливу, їх ефективність та безпечність. Показано, що на сьогодні медикаментозне лікування не є основним, але лише доповнює раціональне харчування та фізичні навантаження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ожиріння, терапія, медикаментозне лікування.

Вступ. Ожиріння, за висновками експертів всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), набуло масштабів епідемії серед дорослого населення земної кулі – не менше 300 мільйонів людей мають ожиріння, а більше 1 мільярда – надмірну вагу – тобто належать до групи ризику [1]. Ожиріння є не лише косметичним дефектом, як часто сприймається багатьма, але і серйозною медичною проблемою внаслідок таких ускладнень: гіпертензії, порушень ліпідного обміну, гіперінсулінізму, ІХС, цукрового діабету, жовчокам'яної хвороби [2].

Класичними методами корекції ожиріння є не-медикаментозні – модифікація стилю поведінки із забезпеченням раціонального харчування та адекватної рухової активності [3]. Проте низька відповідь на ці методи терапії – всього лиш 2–5 % пацієнтів, за даними різних авторів [2], домоглися тривалого ефекту зменшення ваги – змушують як лікарів, так і пацієнтів вдаватись до альтернативних методів терапії ожиріння, зокрема і до застосування різноманітних субстанцій– ліків і біологічно активних добавок (БАД). Не завжди ці засоби є дієвими, а часто навіть небезпечними для здоров'я людини, як засвідчила історія сибутраміну [4].

Метою нашої роботи був аналіз сучасних терапевтичних засобів, направлених на лікування ожиріння, за даними відкритих джерел інформації за допомогою пошукових систем MedLine, PubMed.

Матеріали і методи дослідження. Критерієм відбору були: дата публікації з 2000 по 2011 рр.; дослідження, які ґрунтувались на засадах доказової медицини [6]. Позитивним ефектом вважалось стійке зменшення маси тіла на 10 % у переважної більшості досліджуваних пацієнтів, що зумовлено доведеним терапевтичним ефектом на перебіг хронічних хвороб, пов'язаних з ожирінням.

Результати й обговорення. Першим висновком нашого пошуку стало загальновизнане положення про відсутність ефектів БАД, які представлені на ринку як засоби для схуднення – їх ефективність у багатьох дослідженнях виявлена на рівні плацебо [7]. Тобто, приблизно 5–7 % людей в розвинутих країнах, які, за даними опитувань, вживають ці БАД, насправді приймають неефективні засоби, які мають навіть небезпечні побічні дії.

Найперше, слід відзначити найнебезпечніші ефедровмісні БАД, що змусило Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами FDA (США) з 30 грудня 2003 року заборонити їх використання у зв'язку із високим ризиком розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи (ССС) а також психічних, вегетативних та шлунково-кишкових розладів [8]. Особливо небезпечними ці добавки виявились для людей з підвищеним тиском, захворюваннями ССС, захворюваннями щитоподібної залози та цукровим діабетом – тобто для людей з ускладненнями ожиріння.

Інші засоби – звіробій, хітозан, гуарова смола – не виявили доказових впливів на зменшення ваги, а їх тривале застосування виявилось потенційно небезпечним у зв'язку з численними зафіксованими ускладненнями [9,10].

Інші, більш екзотичні БАД – а їх в США зареєстровано 50 монопрепаратів та 125 комбінованих – взагалі не мають доказової бази щодо зменшення ваги; більшість дослідників, що проводили їх аналіз, прийшли до висновку, що жодного з них не можна безпечно рекомендувати до безрецептурного застосування [11,12]. Імідж БАД як безпечних та натуральних засобів від ожиріння зруйнований кількома експериментальними дослідженнями, в яких виявилось, що так звані «природні» БАД містять синтетичні седативні препарати, солі важких металів, токсини, патогенні збудники; а крім цього, більшість з них модулюють систему цитохрому Р450, і мають потенціальну взаємодію із лікарськими засобами [13]. Взаємодія особливо небезпечна при частому призначенні пацієнту з ожирінням таких препаратів як варфарин, діоксин, сечогінні засоби [14].

Загальними висновками щодо впливу БАД на ожиріння сьогодні можна вважати те, що ці субстанції є неефективними в тривалій терапії ожиріння, їх безпечність, як і побічні ефекти, є непередбачуваними, про що треба завжди повідомляти пацієнтові; особливо це стосується високого ризику взаємодії із лікарськими засобами.

Серед лікарських засобів терапії ожиріння на початку цього століття особливо популярним був сибутрамін (мерідіа) – інгібітор зворотного захоп-

лення серотоніну і норадреналіну, що діє на рівні центральної нервової системи (ЦНС), знижуючи апетит. Дія препарату ґрунтується на блокаді центру насичення первинними та вторинними амінами, тобто створюється відчуття швидкого насичення. Препарат широко використовували в усьому світі з 1997 року. Він був зручним для пацієнта, створював відчуття насичення, мав достатньо низький профіль стандартних ускладнень – тахікардію, гіпертонію, анорексію, запори, нудоту, парестезії та інші. Сенсаційним виявилось дослідження «SCOUT», що засвідчило значне зростання смертності від ССС ускладнень при тривалому прийомі препарату [15], на основі чого в грудні 2009 року Європейська медична агенція заборонила його використання, а в жовтні 2010 року сам виробник, компанія Abbott, заявила про вилучення цього препарату із ринку США та Канади. Сибутрамін в Україні офіційно віднесений до сильнодіючих засобів.

Подібним до долі сибутраміну виявився шлях використання симпатоміметика фенілпропаноламіну, який теж пригнічував апетит і використовувався для лікування ожиріння як комбінований засіб та монопрепарат. При аналізі його тривалого використання виявилось, що на фоні прийому препарату зростає ризик розвитку геморагічного інсульту у жінок. І з жовтня 2000 року за вимогою FDA в США заборонено використання фенілпропаноламіну в якості препарату для лікування ожиріння [16].

Найбільш безпечним та ефективним серед медикаментів можна вважати орлістат – інгібітор ліпази ШКТ, що гальмує розщеплення та всмоктування жирів (перважно тригліцеридів) із їжі. Прийом препарату дозволяє зменшити масу тіла на тривалий період та знизити ризик розвитку цукрового діабету. Серед побічних дій найбільш неприємними для пацієнтів виявились неконтрольована дефекація на початку прийому препарату, що зумовлене накопиченням жиру в просвіті кишечника, але такі побічні дії тривало відмічались лише у 5,5 %, хоча одноразово виникали у 22–27 % пацієнтів. Потенційно небезпечним є зниження в крові при тривалому прийомі орлістату рівня жиророзчинних вітамінів, яке не мало клінічних проявів, але вимагало призначення вітамінних добавок [17,18].

Неодноразово проводилось дослідження комбінованого застосування орлістату та сибутраміну наприкінці 90-х років, в результаті чого було встановлено, що таке поєднання не посилило ефективності зниження ваги [19]. Подібні дані отримані і при поєднанні інших засобів від ожиріння.

Щодо інших лікарських засобів, які рекомендовувались від ожиріння – флуоксетин, диетилпропіон – то їх ефективність на рівні доказової медицини не доведена [20].

А при дослідженні тривалого використання препаратів дексефенфлураміну і фенфлураміну

виявлено підвищення ризику легеневої гіпертензії та ураження клапанів серця, що зумовило подальшу заборону їх використання [21].

Інші рекомендовані препарати (мазіндол, фентармін), які блокують відчуття апетиту, мають малу доказову базу щодо ефективності та безпеки тривалого застосування і не можуть бути стандартно оцінені [20].

Привертає увагу, що особливістю прийому даних препаратів є часте застосування без показань або і самолікування, – за деякими даними [22], серед американців, які приймали препарати для схуднення, 25 % не мали ожиріння. Тому побічні дії препаратів виникали, можливо, і від нецільового застосування препаратів, або навіть зловживання ними. Даних щодо України в доступних нам джерелах не виявлено.

Медикаментозна терапія ожиріння залишається перспективним напрямом корекції цього тяжкого хронічного стану, який є потенційно небезпечним і має тенденцію до поширення в популяції. В поглядах на лікарську терапію ожиріння медична думка пройшла еволюцію від фактичної відмови від медикаментозного лікування до широкого застосування, а потім до цільового використання певних ліків [23].

Деякі засоби, такі як БАД, флуоксетин, диетилпропіон, виявились неефективними; інші – (ті ж самі БАД), сибутрамін, дексефенфлурамін і фенфлурамін – небезпечними для здоров'я і життя пацієнта. Окремі препарати – такі як орлістат – є важливим доповненням до основного методу лікування ожиріння – модифікації поведінки, що визнається і самим виробником [17].

Перспективним напрямком є розробка засобів від ожиріння, що будуть впливати на генетичному, молекулярному рівнях, та при можливості будуть точно локалізувати генетичну мішень даної хвороби. Так, деякі дослідники довели значення гену SLC6A14 у стимуляції процесу накопичення ліпідів в організмі людини, що, на їх думку, є підґрунтям для клінічної розробки засобів таргетної терапії [24].

Висновки. 1. Ожиріння є хронічним патологічним станом, що значно поширений на сьогодні і є небезпечним для здоров'я і життя пацієнта.

2. Сучасні методи лікування ожиріння недостатньо ефективні та безпечні для хворого.

3. Застосування БАД для лікування ожиріння є науково необґрунтованим.

4. Серед медикаментозних засобів найбільш ефективним, за даними досліджень, виявився блокатор ліпаз ШКТ – орлістат.

Перспективою подальших досліджень є аналіз застосування препаратів від ожиріння в Україні з метою оцінки їх ефективності та розробки схем раціональної та безпечної терапії з позиції доказової медицини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бранка Ф. Проблема ожирения в европейском регионе и стратегии ее решения / Ф. Бранка, Г. Никога-сян, Т. Лобстейн. – Всемирная организация здравоохранения, 2007. – 96 с.
2. Dwyer J. T. Dietary supplements in weight reduction. / J. T. Dwyer, D. B. Allison, P. M. Coates // J. Am. Diet. Assoc. – 2005. – № 105. – P. 80–86.
3. Pittler M. H. Dietary supplements for bodyweight reduction: a systematic review / M. H. Pittler, E. Ernst // Am. J. Clin. Nutr. – 2004 – № 79(4). – P. 529–536.
4. Chalasani N. American Gastroenterological Association medical position statement on obesity / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // Gastroenterology. – № 123(3). – P. 879–881.
5. Blanck H. M. Use of non-prescription weight loss products: results from a multistate survey / H. M. Blanck, L. K. Khan, M. K. Serdula // JAMA. – 2001. – № 286(8). – P. 930–935.
6. Hahn A. Dietary supplements d functional food for weight reduction — expectations and reali / A. Hahn, A. Strohle, M. Wolters // MMW Fortschr. Med. – 2003. – № 145 (42). – P. 40–45.
7. Hamilton M. Strategies for the management of patients th obesity / M. Hamilton // Treat. Endocrinol. – 2002. – № 1(1). – P. 21–36.
8. Wisotsky W. Cognitive-behavioral approaches in the management of obesity / W. Wisotsky, C. Swencionis // Adolesc. Med. – 2003. – №14(1). – P. 37–48.
9. Joyal S. V. A perspective on the current strategies for the treatment of obesity / S. V. Joyal // Curr. Drug Targets. CNS Neurol. Disord. – 2004. – № 3(5). – P. 341–356.
10. Lenz T. L. Supplemental products used for weight loss. / T. L. Lenz, W. R. Hamilton // J. Am. Pharm. Assoc. Wash. DC – 2004. – № 44(1). – P. 59–67.
11. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type diabetes mellitus / S. L. Norris, X. Zhang, A. Avenell [et al.] / The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2005. – Art. No.: CD004096.pub2 (Режим доступу до журналу: <http://www.update-oftware.com/Abstracts/ab004096.htm>).
12. Pittler M. H. Complementary therapies for reducing body weight: a systematic review / M. H. Pittler, E. Ernst // Int. J. Obes. (Lond.). – 2005. – № 29(9). – P. 1030–1038.
13. Ogden C. L. The epidemiology of obesity / C. L. Ogden, S. Z. Yanovski, M. D. Carroll [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – № 132. – P. 2087–2102.
14. Hajer G. R. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / G. R. Hajer, T. W. van Haeften, F. L. Visseren // Eur Heart J. – 2008. – № 29. – P. 2959–2971.
15. Effect of weight loss on inflammatory and endothelial markers and FMD using two low-fat diets / P. M. Clifton, J. B. Keogh, P. R. Foster [et al.] // Int. J. Obes (Lond.). – 2005. - № 29. – P. 1445–1451.
16. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome / O. Hamdy, S. Ledbury, C. Mullooly [et al.] // Diabetes Care. – 2003. - № 26. – P. 2119–2125.
17. Orlistat for obesity: benefits beyond weight loss / C. J. Hsieh, P. W. Wang, R. T. Liu [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2005. - №67. – P. 78–83.
18. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. / K. M. Flegal, B. I. Graubard, D. F. Williamson [et al.] // JAMA. – 2007. – № 298. – P. 2028–2037.
19. Lean M. E. How does sibutramine work? / M. E. Lean // Int J. Obes Relat Metab Disord. – 2001. -№ 25. – P. 8–11.
20. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis / D. Rucker, R. Padwal, S. K. Li [et al.] // BMJ. – 2007. – № 335. – P. 1194–1199.
21. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects / W. P. James, I. D. Caterson, W. Coutinho [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – № 363. – P. 905–917.
22. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial / F. X. Pi-Sunyer, L. J. Aronne, H. M. Heshmati [et al.] // JAMA. – 2006. – № 295. – P. 761–775.
23. Changes in regional adiposity and cardio-metabolic function following a weight loss program with sibutramine in obese men with obstructive sleep apnea / C. L. Phillips, B. J. Yee, M. I. Trenell [et al.] // J. Clin Sleep Med. – 2009. – № 5. – P. 416–421.

OBESITY AS A THERAPEUTIC PROBLEM: THE PRESENT AND PROSPECTS

©D. A. Lysenko, S. I. Semenenko, O. V. Kryvoviaz

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

SUMMARY. Modern approaches to the therapy of problem obesity are presented in the article. Main trends of the medicinal influence, their efficiency and safety are considered. It is shown that modern medicamental treatment is not the main one but only complements the rational nutrition and physical loadings.

KEY WORDS: obesity, therapy, medicamental treatment.