

Медикаментозное лечение ожирения больных с метаболическим синдромом

В.Б. Мычка, И.Е. Чазова, В.В. Горностаев, В.Б.Сергиенко

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Obesity pharmaceutical correction in metabolic syndrome patients

V.B. Mychka, I.E. Chazova, V.V. Gornostaev, V.B. Sergienko

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Чрезвычайно высокая распространенность ожирения и метаболического синдрома (МС) общеизвестна. Необходимость раннего начала терапии и более тщательного подбора медикаментозного лечения МС отмечена в большом количестве публикаций. В качестве патогенетической терапии было предложено множество средств для снижения массы тела (МТ), т.к. общеизвестен факт превалирующей роли ожирения в патогенезе МС. По тем или иным причинам многие препараты не нашли широкого применения в практике. В статье приведены данные многолетнего опыта применения одного из эффективных препаратов для снижения МТ – орлистата (Ксеникала®). На собственном материале было показано позитивное влияние снижения МТ при использовании орлистата на углеводный и липидный обмены, суточный профиль АД и перфузию головного мозга. Доказана целесообразность использования орлистата для лечения пациентов с МС, для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, ожирение, медикаментозное лечение, орлистат.

Very high prevalence of obesity and metabolic syndrome (MS) is well known. The need for early treatment start and more selective pharmaceutical treatment of MS has been noted in many publications. As pathogenetic therapy, numerous methods for body mass (BM) reduction have been proposed, due to well-known prevalent role of obesity in MS pathogenesis. Because of various reasons, many medications haven't achieved wide acceptance in clinical settings. The article summarizes the experience in BM reduction with an effective drug – orlistat (Xenical®). Based on the authentic authors' data, beneficial effects of orlistat on carbohydrate and lipid metabolism, 24-hour blood pressure profile, and cerebral perfusion are demonstrated. The authors prove that orlistat is highly recommended for cardiovascular complication risk reduction in MS patients.

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, obesity, orlistat.

Частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) возрастает в зависимости от избытка массы тела (МТ) у мужчин и женщин [1]. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) начинает повышаться уже при МТ на уровне верхней границы нормы и прогрессивно растет по мере ее увеличения. Более того, сам по себе процесс увеличения

МТ также является фактором сердечно-сосудистого риска. Результаты Фремингемского исследования показали, что степень увеличения МТ после 25 лет прямо коррелировала с риском ССО. Снижение индекса МТ (ИМТ) уменьшало степень этого риска. Гипокалорийная диета и повышение физической активности являются основой лечения ожирения,

однако часто только при их применении трудно достичь желаемого результата. Еще труднее, снизить вес, удерживать его на достигнутом уровне. Поэтому в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес.

Показаниями к их применению являются:

- ИМТ ≥ 30 кг/м² или
- ИМТ ≥ 27 кг/м², в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа (СД-2) и наличием факторов риска (ФР) ССО – дислипидемии (ДЛП), артериальной гипертензии (АГ) и СД-2.

Лекарственные средства для снижения веса подразделяются на группы препаратов центрального, периферического и различного действия (гормон роста, андрогены).

Большинство препаратов центрального действия, снижающих аппетит, было снято с производства из-за побочных эффектов, нередко приводящих к гибели больных, наиболее грозным из которых являлось развитие тяжелой легочной гипертензии (ЛГ). Эти эффекты возникали, как правило, вследствие системного действия данных лекарственных средств.

История создания и внедрения в лечебную практику «аноректиков» – препаратов для уменьшения аппетита, драматична [2]. Первым препаратом, предложенным в 1938г для снижения веса, был хорошо известный всем амфетамин. Но вскоре появились сообщения о неблагоприятных побочных эффектах при его назначении – выраженное стимулирующее действие на центральную нервную систему (ЦНС), а также «синдром отмены», развивающийся при прекращении приема. В настоящее время амфетамин для лечения ожирения не используется.

Следующая черная полоса в истории применения аноректиков связана с эпидемией первичной ЛГ (ПЛГ), разразившейся в середине 60-х годов в Швейцарии, Германии и Австрии. Она возникла после распространения аминорекса фумората. ПЛГ относится к наиболее тяжелым ССЗ. Средняя продолжительность жизни при этой патологии составляет 5-7 лет. В основе болезни лежат тяжелые необратимые поражения сосудов легких, к которым относятся выраженный фиброз интимы, плексиформные изменения, тромботические поражения мелких легочных артерий. К счастью, эта патология встречается крайне редко – в среднем в 1-2 случаях на 1 млн. населения, но при назначении некоторых аноректиков частота ее увеличивается многократно. В работах группы американских пульмонологов было показано, что частота развития ПЛГ при применении аминорекса возрастает в ~ 30 раз.

В 80-90гг препаратами выбора для лечения ожирения служили фенфлюрамины, влияющие на обмен серотонина, а также фентермин, обладающий стимулирующим действием на симпатическую

нервную систему (СНС) [3]. Популярностью также пользовалась комбинация фентермина и фенфлюрамина – так называемый препарат «фен-фен». Эти лекарственные средства привлекали своей высокой эффективностью и хорошей, по сравнению с предшественниками, переносимостью. Но, к сожалению, стимулирующее влияние на СНС, а также «токсический» эффект высоких концентраций серотонина приводили к дисфункции и повреждению сосудистого эндотелия, в первую очередь в легких, что сопровождалось повышением сосудистого тонуса и развитием ЛГ. Фенфлюраминами в ряде случаев способствовали возникновению патологии клапанного аппарата сердца [4]. В некоторых исследованиях было показано, что фенфлюраминами могут повышать системное давление и увеличивать частоту сердечных сокращений (ЧСС), что неблагоприятно для пациентов с АГ [5]. Частота развития ЛГ при назначении фенфлюрамина была значительно ниже, чем при использовании аминорекса и, как правило, побочные эффекты развивались после 6 месяцев постоянного применения. Однако обеспокоенная медицинская общественность обратилась к контролирующим органам с просьбой запретить продажу этих лекарств; с 1997г в ряде стран их распространение прекращено, а в других срок применения ограничен 3-6 месяцами.

В последние годы на фармацевтическом рынке появился новый препарат центрального действия для лечения ожирения – сибутрамин. Он отличается от своих предшественников фенфлюраминами тем, что в меньшей степени влияет на дофаминовый обмен и не действует на холинергические процессы [6]. Прием сибутрамина приводит к быстрому появлению чувства насыщения и снижению аппетита. В результате лечения сибутрамином снижается МТ и масса висцерального жира, о чем свидетельствуют исследования с применением компьютерной томографии. Снижение веса улучшает показатели углеводного и липидного обменов. Однако назначение сибутрамина лицам, не страдающим АГ, может сопровождаться повышением артериального давления (АД) на 3-4 мм рт.ст. и ЧСС. Это его свойство увеличивать АД и ЧСС ограничивает использование сибутрамина у пациентов с АГ, метаболическим синдромом (МС) и повышенным риском ССЗ.

Предыдущие неудачи и желание иметь как можно более безопасный и эффективный препарат заставили ученых выбрать другой путь – создать препарат не центрального, а местного действия. Усилия фармацевтов были направлены на получение лекарства, действие которого носило бы локальный характер. Таким препаратом является орлистат (Ксеникал[®], Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) – лекарственное средство для лечения ожирения с несистемным эффектом [7]. Он тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) вследствие ингибирования

ния желудочно-кишечных липаз – ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов (ТГ) пищи, высвобождении жирных кислот (ЖК) и моноглицеридов. Это приводит к тому, что ~30% ТГ пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты [8]. После отмены орлистата (Ксеникала®) активность липаз быстро восстанавливается. Орлистат не действует на другие ферменты ЖКТ, даже когда дозы препарата превышают в 100 раз среднетерапевтические [9]. Орлистат не влияет на всасывание углеводов, белков и фосфолипидов. Препарат оказывает собственный дополнительный гиполипидемический эффект, поскольку, подавляя липазы ЖКТ, он снижает количество свободных ЖК (СЖК) в кишечнике и тем самым уменьшает растворимость и всасывание холестерина (ХС). Орлистат уменьшает уровень ХС в большей степени, чем этого можно было ожидать только из-за уменьшения МТ на фоне его применения.

Эффективность и безопасность орлистата были изучены более чем в 100 крупных, длительных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, клинических исследованиях. В общей сложности в них участвовали ~30 тыс. больных с ожирением. Длительность терапии в исследованиях составила от 6 месяцев до 4 лет. Во всех исследованиях имело место уменьшение МТ в ответ на назначение орлистата, при этом первые 3 месяца вес снижался в среднем на 5%, а к концу года на 14,2%. В 4 исследованиях, длительностью 2 года, изучалось действие орлистата (Ксеникала®) при длительном применении. У пациентов, принимавших орлистат, снижение МТ было более выраженным, чем в группе контроля. Эффективность орлистата сохранялась на протяжении 2 лет. У больных с исходно повышенным уровнем ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), лечившихся орлистатом, концентрация его уменьшалась на 10,9%, в то время как у получавших плацебо только на 2,4%. Нормализация этого показателя в группе активного лечения наблюдалась в 2 раза чаще, чем в группе плацебо. К концу исследования концентрация ХС ЛНП в группе плацебо вернулась к исходной, а в группе Ксеникала® его уровень оставался ниже начальных значений [10].

Уменьшению МТ при лечении орлистатом сопутствовало снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). У больных с ожирением с исходным ДАД >90 мм рт.ст. на фоне приема орлистата оно снизилось на 7,9 мм рт.ст. к концу первого года, в то время как на плацебо снижение ДАД составило <5,5 мм рт.ст. При назначении орлистата САД снижалось на 10,9 мм рт.ст., при приеме плацебо только на 5,1 мм рт.ст.

Терапия орлистатом согласно результатам длительных исследований способствовала уменьшению

содержания инсулина в крови. К концу первого года лечения разница с группой плацебо составляла – 19,7 пмоль/л; концу второго года была еще более выраженной – 30 пмоль/л.

В США исследовали влияние орлистата на МТ и состояние углеводного обмена у больных СД-2, принимавших препараты сульфаниламочевин. Результаты этого исследования показали, что орлистат достоверно снижает МТ у больных СД и ожирением [11]. На фоне терапии орлистатом заметно падал уровень гликемии натощак и уменьшалась концентрация гликированного гемоглобина. Одним из наиболее важных результатов исследования явилось то, что у больных, принимавших орлистат, снижалась потребность в препаратах сульфаниламочевин для компенсации СД. Анализ данных этого исследования показал, что среди пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе на фоне приема орлистата в течение 2 лет не было отмечено ни одного нового случая СД-2, в то время как в группе плацебо СД-2 развился в 1,5% случаев [12]. Нарушение толерантности к глюкозе определялось с течением времени в группе плацебо в 2 раза чаще, чем в группе орлистата.

Результаты проспективного, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования XENDOS (XENical in prevention of Diabetes in Obese Subjects) подтвердили эффективность и безопасность длительной терапии орлистатом у больных с ожирением. К концу четвертого года терапии содержание ХС ЛНП уменьшилось на 12,8%, а в группе плацебо на 5,1%. САД у пациентов, принимавших орлистат (Ксеникал®), снизилось в среднем на 4,9 мм рт.ст., ДАД – на 2,6 мм рт.ст., что было достоверно выше по сравнению с пациентами, использовавшими плацебо – 3,4 мм рт.ст. и 1,9 мм рт.ст. соответственно. Риск развития СД-2 сократился на 37% в группе орлистата по сравнению с группой плацебо [13]

В масштабном исследовании XXL (Xenical eXtraLarge study) – Primary Health Care Trial – оценивалась эффективность орлистата (Ксеникала®) у тучных пациентов с сопутствующими заболеваниями в рутинной амбулаторной практике. Впервые изучен опыт применения орлистата более чем у 15 тыс. пациентов. В состав участников были включены 11131 женщин и 4418 мужчин, проживающих в Германии (средний возраст 48 лет, средний ИМТ – 34,7 кг/м²); 98% из них находились под наблюдением терапевта. Большинство пациентов имели ожирение в течение длительного времени (в среднем в течение 13,7 лет), в 80% случаев отмечены сопутствующие заболевания, связанные с ожирением. Длительность терапии Ксеникалом® составила в среднем 7,1 месяцев; МТ у мужчин и женщин в среднем уменьшилась на 10,8 кг или 10,7% от исходных показателей.

- 87% пациентов потеряли >5% МТ
- 51% пациентов потеряли >10% МТ

У пациентов, применявших орлистат в сочетании с увеличенной физической нагрузкой, отмечалось наибольшее снижение МТ (12,0% от исходных показателей)

Ксеникал® оказывал положительное влияние на уровни липидов и глюкозы крови, а также на параметры АД. Снижение содержания ХС ЛНП и повышение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) приводили к сокращению соотношения ЛНП/ЛВП в среднем на 15,4%. САД/ДАД снизилось в среднем на 8,7/5,1 мм рт.ст. соответственно. В целом наблюдалось уменьшение уровня глюкозы крови на 7,5%. У больных снижалось содержание общего ХС (ОХС) (14%), ХС ЛНП (14%) и ТГ (18%), при этом ХС ЛВП возрастал на 13%. Некоторые пациенты прекратили или сократили прием препаратов для лечения сопутствующих заболеваний: 31% пациентов при наличии ДЛП прекратили прием лекарств, понижающих уровень липидов, еще 15% сумели снизить дозу препаратов; 18% больных АГ перестали принимать антигипертензивные средства, а 8% снизили дозу; среди больных СД-2 16% отказались от приема препаратов и 18% сократили дозу. Результаты, полученные в ходе этого постмаркетингового исследования, где лечение осуществлялось в «домашних/амбулаторных» условиях, были сопоставимы с данными рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, которые проводились главным образом в клинических центрах. [13].

В различных исследованиях, проводимых в Австралии и Новой Зеландии (Ксеникал® и риск развития ССЗ у тучных пациентов, n=339) [14], Греции (ORLICARDIA – орлистат и уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с МС и СД-2, n=134) [15], Франции (орлистат и заболевания, сопутствующие ожирению, n=1004) [16, 17], значительно уменьшились многие индивидуальные ФР развития ССЗ: ОХС, ЛНП, глюкоза крови, гликированный гемоглобин, инсулин. Орлистат достоверно уменьшал потребность в сахароснижающих и антигипертензивных препаратах. В исследовании ORLICARDIA получены результаты, показывающие, что при приеме орлистата относительный риск возникновения сосудистых событий в течение 10 лет уменьшается в 2 раза.

Поскольку орлистат (Ксеникал®) ингибирует гидролиз и всасывание жиров в кишечнике, возможны их задержка и накопление в ЖКТ. Известна также роль чрезмерного количества жира в развитии рака прямой кишки. В связи с этим изучалось действие орлистата на пролиферацию клеток прямой кишки. Как показали результаты этого исследования, применение орлистата в терапевтической дозе 360 мг в сутки не влияло на пролиферацию клеток в биоптатах толстой кишки [18].

Способность орлистата частично блокировать всасывание жиров пищи послужила основанием для исследования влияния его длительного приме-

нения на концентрацию жирорастворимых витаминов. Результаты работы показали, что прием препарата в течение 2 лет сопровождался незначительным изменением концентрации жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), и в среднем, их уровни сохранились в пределах нормальных значений. Было установлено, что снижение концентрации витаминов наблюдалось лишь в первый месяц лечения, в дальнейшем она сохранялась неизменной до конца исследования. У всех пациентов в исследовании отсутствовали симптомы гиповитаминоза. [19]

Лабораторных и клинических признаков нарушений кальциевого обмена на фоне длительного применения орлистата также не наблюдалось, что было показано и в других клинических исследованиях. В нескольких работах отмечено, что усиление остеокласт-остеобластной активности или снижение костной массы при длительном назначении орлистата не происходило. На основании этих наблюдений был сделан вывод, что орлистат не оказывает влияния на обменные процессы в костной ткани.

Терапия орлистатом, как показал ряд исследований, не увеличивает риск образования камней в желчевыводящих путях. Эти нежелательные явления имели место лишь в 1% случаев как в группе орлистата, так и в группе плацебо. В ряде других исследований было установлено, что препарат не вызывал клинически значимых нарушений физиологических процессов в ЖКТ. Таким образом, орлистат является в настоящее время наиболее эффективным и безопасным средством медикаментозного лечения ожирения.

Клинические исследования орлистата выполнены на большом контингенте больных с участием > 30 тыс. человек, среди них были пациенты с СД-2, с нарушенной толерантностью к глюкозе и другими множественными факторами сердечно-сосудистого риска. В связи с этим можно с уверенностью говорить, что данное лекарственное средство является наиболее широко и тщательно изученным препаратом для лечения ожирения в настоящее время.

Опыт применения орлистата в Отделе системных гипертензий НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова РК НПК у больных с МС еще раз убеждает в его не только высокой эффективности, но и безопасности для лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [20]. В результате приема орлистата на протяжении 24 недель МТ уменьшилась в среднем на 16 кг или более чем на 14%. Снижение МТ на фоне терапии орлистатом достоверно повышало чувствительность тканей к инсулину, улучшало показатели углеводного и липидного обменов. Уровень глюкозы плазмы натощак достоверно снизился на 26%, а постпрандиальная концентрация на 29% (рисунок 1). Уменьшилась гиперинсулинемия. Исходно повышенные базальные уровни инсулина и С-пептида

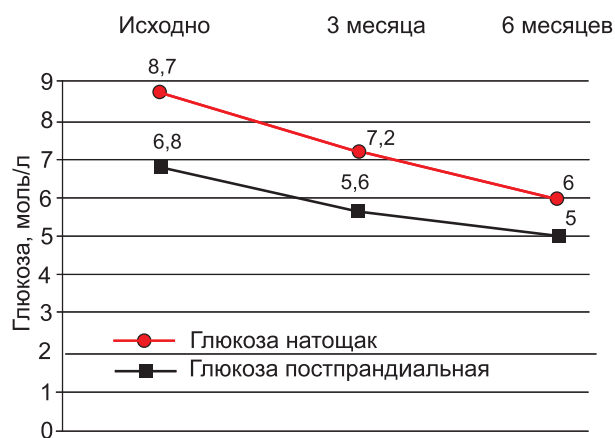


Рис.1 Динамика уровней глюкозы натощак и постпрандиально на фоне терапии орлистатом

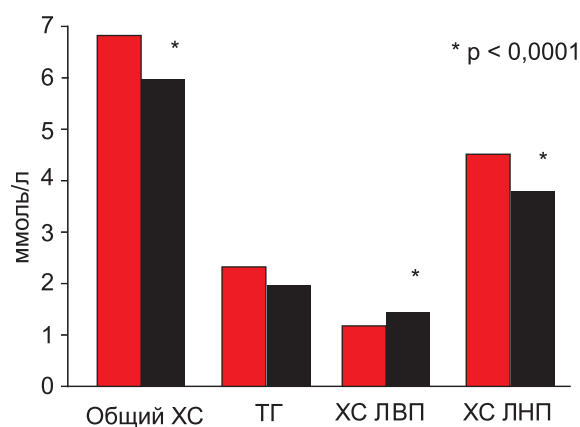


Рис.3 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии орлистатом.

снизились на 54% и 32% соответственно, а постпрандиальные на 38% и 7% соответственно. Результаты инсулин-модифицированного теста толерантности к глюкозе (Минимальная модель Bergman N) продемонстрировали достоверное повышение чувствительности тканей к инсулину на фоне приема орлистата (рисунок 2). Снижению МТ сопутствовало улучшение липидного профиля. Достоверно снизилось содержание ОХС на 12%, ХС ЛНП на 17,6%, повысился уровень ЛВП на 22%, и отмечалась тенденция к снижению ТГ (рисунок 3).

На фоне уменьшения МТ, повышения чувствительности тканей к инсулину и улучшения показателей углеводного и липидного обменов достоверно понизилось АД в дневное и в ночное время суток, и улучшился суточный профиль АД (рисунок 4). Снижение АД в результате уменьшения МТ может быть опосредовано нормализацией повышенной активации СНС и снижением функции

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти эффекты, вероятно, обусловлены уменьшением количества СЖК, повышением чувствительности тканей к инсулину на фоне падения МТ.

Через 24 недели лечения орлистатом пациентов с МС и признаками гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) последняя достоверно уменьшилась на фоне снижения МТ, АД и благоприятных метаболических эффектов. Уменьшение ГМЛЖ на фоне приема орлистата вероятно связано со снижением МТ, улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину, следствием чего является снижение гиперинсулинемии, которая возможно играет значительную роль в формировании ГМЛЖ. Снижение АД могло также оказать благотворное влияние на функционально-структурное состояние миокарда.

Исходно пониженная перфузия головного мозга у пациентов с МС достоверно улучшилась на фоне уменьшения МТ, АД, инсулинорезистентности (ИР) и улучшения показателей углеводного и липидного

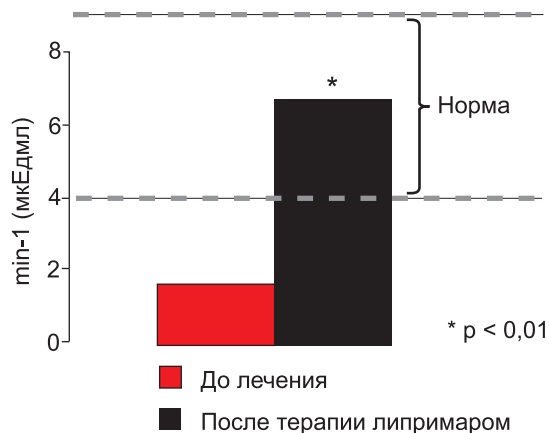
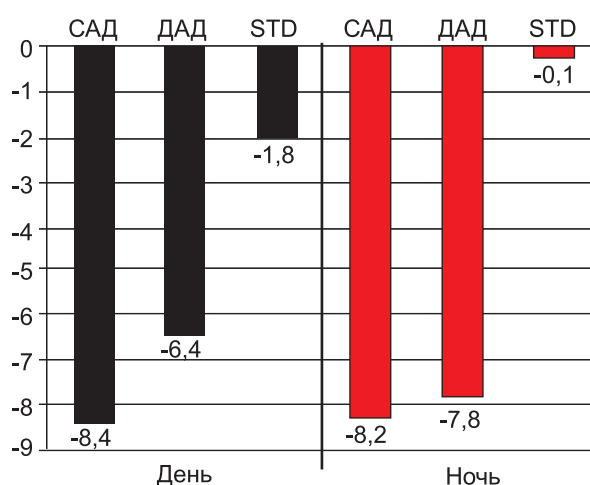


Рис.2 Динамика уровня индекса чувствительности тканей к инсулину (S₁) фоне терапии орлистатом



Примечание: STD – вариабельность АД
Рис.4 Динамика АД в дневные и ночные часы на фоне терапии орлистатом

обменов. Такой выраженный позитивный эффект на состояние перфузии головного мозга можно связать с ростом чувствительности тканей к инсулину, улучшением углеводного и липидного обменов. Все это способствует восстановлению гемостаза, реологии крови и улучшению кровообращения не только в крупных, но и в сосудах микроциркуляторного русла. Снижение ИР, возможно, положительно влияет на эндотелиальную функцию и эндотелий-зависимую вазодилатацию.

Из нежелательных побочных эффектов у пациентов наблюдалась только стеаторея, которая, как известно, возникает лишь при повышенном приеме

жиров с пищей (>30%). Стеаторея, являясь своеобразным «индикатором» излишнего потребления жиров, помогала пациентам самостоятельно корректировать диету.

Высокая периферическая селективность орлистата, отсутствие системного действия и серьезных побочных эффектов, достаточное уменьшение МТ, которое сопровождается снижением АД и значительным улучшением липидного и углеводного обменов, являющимися серьезными факторами сердечно-сосудистого риска, дает основание рекомендовать орлистат для применения в кардиологической практике. Орлистат (Ксеникал®) можно

Литература

1. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
2. Silverstone T. Appetite suppressants. *Drugs* 1992; 43(6): 820-36.
3. McCann U, Seiden L, Rubin L, Ricaurte G. Brain Serotonin Neurotoxicity and Primary Pulmonary Hypertension From Fenfluramine and Dexfenfluramine. *JAMA* 1997; 278: 666-72.
4. Weissman N, Tighe J, Gottdiener J, et al. Prevalence of valvular-regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment. *JACC* 1999; 34(7): 2088-95.
5. Guy-Grand B. The clinical uses of dexfenfluramine in the management of obesity. *Rev Contemp Pharmacother* 1991; 2(2): 115-28.
6. Hansen D, Toubro S, Stock M, et al. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(10): 1016-24.
7. Ackroff K, Scalfani A. Effects of the lipase inhibitor orlistat on intake and preference for dietary fat in rats. *Am J Physiol* 1996; 271(1 Pt 2): 48-54.
8. Despres JP. The impact of orlistat on the multifactorial risk profile of abdominally obese patients. *Diabetes* 1998; 48: 1-307.
9. Drent M, Larsson I, William-Olsson T, et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(4): 221-6.
10. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* 1998; 16: 2013-7.
11. Hollander P, Elbein S, Hirsch I, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-94.
12. Kelley D, Bray G, Xavier F, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1033-41.
13. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155-61. Erratum in: *Diabetes Care* 2004; 27(3):856.
14. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 21-7.
15. Swinburn BA, Carey D, Hills AP, et al. Effect of orlistat on cardiovascular diseases risk in obese adults. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(3): 254-62.
16. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bouaboulas SH, et al. The Orlistat and Cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and type 2 Diabetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(09): 1393-401.
17. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwege E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases – a six-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(5): 375-83.
18. Zhi J, Melia A, Guerciolini R, et al. Retrospective population based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 82-5.
19. Hauptman J. Orlistat is a well tolerated, long-term treatment for obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22 (Suppl. 3): P678.
20. Мычка В.Б., Творогова М.Г., Яськова К.Н., Чазова И.Е. Терапия ксеникалом больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Артер гипертензия* 2002; 8(1): 16-9.

Поступила 02/03-2005