



# Ожирение: терапевтические подходы к ведению пациентов\*

А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д.мед.н., профессор;

И.И. Князькова, д.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковский национальный медицинский университет

Современная медицина рассматривает ожирение как самостоятельное, многофакторное, хроническое, рецидивирующее заболевание, требующее серьезного лечения с позиций доказательной медицины, под контролем врача. Ожирение за последние годы стало острой медико-социальной проблемой современности. Этим заболеванием страдает 7% населения земного шара. По данным ВОЗ, в 2005 г. в мире среди взрослых в возрасте 15 лет и старше насчитывалось около 1,6 млрд людей с избыточным весом и порядка 400 млн – с ожирением [1]. В Европейском регионе ВОЗ от 9 до 20% взрослого населения имеют ожирение (индекс массы тела [ИМТ] > 30 кг/м<sup>2</sup>) и 30-80% – избыточную массу тела (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) [1]. Во многих экономически развитых странах за последнее десятилетие частота ожирения возросла вдвое [2]. Анализ распространенности данной патологии в США за периоды 1971-1974 и 2005-2006 гг. показал, что количество молодых людей (18-29 лет) с ожирением увеличилось более чем в три раза, в то время как во всех последующих возрастных группах – удвоилось [3]. Предполагается, что при сохранении существующих темпов роста к 2030 г. доля взрослого населения с избыточной массой тела и ожирением составит примерно 86,3%, из них с ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) – 51,1%, а к 2048 г. 100% взрослых американцев будут иметь избыточный вес или ожирение [4]. Отмечается рост данного заболевания и среди детей [5, 6]. В Европейском регионе ВОЗ [1] около 20% детей и подростков имеют избыточную массу тела, у трети из них диагностировано ожирение. Установлено, что детское ожирение является важным прогностическим фактором развития ожирения у взрослых [7-9].

Жировая ткань представляет собой не просто одну из разновидностей соединительной ткани, но и является источником целого ряда факторов, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием, что позволяет в полной мере считать ее еще одним эндокринным органом [10].

По мнению ряда исследователей, инсулиновая, лептиновая резистентность и многие осложнения ожирения объясняются особенностями строения и функциональной активности висцеральной жировой ткани [11]. Установлено, что жировая ткань является вторым после печени источником секреции ангиотензиногена, его экспрессия повышена в висцеральных адипоцитах. Усиленная продукция ангиотензиногена через ангиотензин II имеет значение в механизмах артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с абдоминальным типом ожирения [12]. Клинические исследования показали, что низкий уровень адипонектина ассоциируется с атерогенным липидным профилем [13]. Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышение активности симпатической нервной системы, норадреналина, инсулина сопровождается повышением продукции кортизола, тестостерона у лиц женского пола и снижением прогестерона, тестостерона у мужчин, что способствует прогрессированию метаболических нарушений [11]. Жировая ткань изменяет реактивность организма, способствует развитию субклинического воспаления [10]. Ряд авторов отмечает взаимосвязь между состоянием иммунной системы и компонентами метаболического синдрома: сахарным диабетом (СД), АГ, ожирением [14].

Нарушения, связанные с ожирением, являются серьезной проблемой не только для больных, но и для системы здравоохранения. В лечении данного заболевания первостепенными и патогенетически обоснованными являются мероприятия, направленные на нормализацию метаболических нарушений и снижение веса. В настоящее время эффективность лечения больных ожирением остается чрезвычайно низкой, поскольку большинство пациентов худеют очень медленно, занимают пассивную позицию на этапе стабилизации уменьшенной массы тела. Нельзя не отметить и пессимистичность врачей в отношении усилий пациентов, направленных на снижение веса. И это не удивительно, учитывая результаты

\* Опубликовано в журнале «Практична ангіологія», 2012, № 9-10, с. 58-65.

контролируемых клинических исследований, в которых отмечается, как правило, небольшая средняя потеря веса и высокая степень рецидивов [15]. В то же время данные этих же исследований дают повод для оптимизма, поскольку в больших подгруппах пациентов часто достигается клинически значимая потеря массы тела, сохраняющаяся на протяжении длительного периода наблюдения. Так, в долговременном проспективном исследовании National Weight Control Registry [16], включавшем около 6000 лиц, у которых потеря веса составила в среднем более 32 кг, достигнутые результаты сохранялись в течение 6 лет. Наряду с этим важно подчеркнуть, что уменьшение массы тела на 10% от исходной сопровождается улучшением качества жизни [3, 17].

Особо следует отметить, что преднамеренная потеря веса, ассоциирующаяся со снижением артериального давления (АД) у больных АГ, ведет к улучшению липидного профиля и снижению заболеваемости СД [18]. Продемонстрировано, что при уменьшении массы тела с помощью диетотерапии наблюдается улучшение эндотелиальной функции [19], снижение маркеров системного воспаления [20] и инсулинорезистентности [21]. У пациентов с метаболическим синдромом и без него уменьшение веса на 7% приводит к снижению распространенности компонентов метаболического синдрома, в частности повышенного систолического АД, концентрации глюкозы, триглицеридов и пониженного холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови [22]. При уменьшении ежедневного потребления калорий на 500 ккал снижается вес на 5-10% и ИМТ на 2,0-2,9 кг/м<sup>2</sup> [23]. При таком уменьшении массы тела наблюдается снижение концентрации лептина в плазме крови на 25% [23]. Потеря веса на 5-10% повышает чувствительность к инсулину наряду с незначительным возрастанием плазменного уровня адипонектина, снижением концентрации С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), растворимой формы рецептора к фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в плазме крови и отсутствием изменений содержания ФНО- $\alpha$  в плазме крови, указывающих на улучшение функции жировой ткани [24].

Уменьшение калорийности суточного рациона до 600-1000 ккал приводит к уменьшению массы тела на 7-12% [25], снижению содержания лептина на 46-58% и повышению концентрации адипонектина на 42-65% в плазме крови [26]. Предполагается, что потеря веса на фоне диеты является эффективной стратегией для улучшения функции жировой ткани, однако благоприятное влияние на концентрацию адипонектина и маркеров воспаления, в частности СРБ, в плазме крови отмечается при уменьшении массы тела не менее чем на 10% [27]. Концентрация адипонектина в плазме крови изменяется в зави-

симости от степени и периода потери веса. Так, повышение уровня адипонектина в плазме крови наблюдается при снижении веса на 11-12% за 8 нед [28].

Пациентам с избыточной массой тела и ожирением проводят скрининг и диагностическое обследование с целью определения индивидуальных особенностей пациента: семейные и национальные традиции, физическая активность, особенности пищевого поведения, характер трудового режима, профессиональные условия. Определяются антропометрические данные: вес, рост, объем талии, объем бедер, соотношение объем талии/объем бедер и уровень АД. Проведение дополнительных обследований осуществляется по специальным показаниям. В указанной когорте следует исключить возможные ятрогенные причины, в частности прием лекарственных средств, способствующих увеличению веса или влияющих на ощущение сытости. В случае выявления таких препаратов по возможности следует провести коррекцию терапии (табл. 1).

При выявлении избыточной массы тела и ожирения пациенту необходимо предоставить конкретный план мероприятий, направленных на коррекцию веса. Ключевым звеном в современных программах по снижению веса должно быть терапевтическое обучение больных ожирением. Его целью является формирование осознанной медицинской мотивации к длительному лечению, постепенное уменьшение массы тела и устойчивое удержание оптимального веса, изменение привычек питания и образа жизни, повышение личной ответственности пациентов за свое лечение. Программа немедикаментозного лечения ожирения, включающая диетотерапию, дозированные физические нагрузки и поведенческую терапию, проводится у всех больных ожирением. При необходимости с пациентом обсуждается медикаментозная терапия, а при тяжелом ожирении применяется хирургический метод лечения (табл. 2).

Согласно ведущим рекомендациям по снижению веса [32, 33], ИМТ используют не только при диагностике и классификации ожирения, но и для определения дальнейшей тактики ведения и последующей оценки терапии пациентов с ожирением (табл. 3).

В настоящее время доказана эффективность методики умеренного поэтапного уменьшения массы тела с учетом динамики показателя ИМТ и наличия сопутствующих заболеваний, в рамках которой выделяют три основных этапа [34]. На первом этапе (с 1 по 6 мес лечения) добиваются снижения веса примерно на 10% от исходной величины. С 7 по 12 мес (второй этап лечения) поддерживают вес на таком уровне, чтобы он был на 5-10% ниже исходного. При этом не следует стремиться к дальнейшему уменьшению массы тела в связи со снижением основного обмена,



Таблица 1. Лекарственные средства, приводящие к увеличению веса, и возможная им альтернатива [29, 30]

Группа/класс препаратов/ представители	Альтернатива <sup>1</sup>
Противосудорожные/психотропные средства Противосудорожные средства Вальпроевая кислота <sup>2</sup> , карбамазепин <sup>2</sup>	Топирамат <sup>3</sup>
Психотропные средства (нормотимики) Препараты лития	Вальпроевая кислота <sup>2</sup> , карбамазепин <sup>2</sup>
Нейролептики Атипичные: оланзапин, клозапин, рисперидон, кветиапин Типичные: аминазин, тиотиксен, галоперидол	Зипрасидон Молиндон, локсапин
Антидепрессанты Ингибиторы моноаминоксидазы: фенелзин Трициклические антидепрессанты: amitриптилин, имипрамин	Транилципромин, моклобемид Нортриптилин, протриптилин, дезипрамин
Противодиабетические препараты Производные сульфонилмочевины: глипизид, глибенкламид	Гликлазид, метформин, акарбоза
Антигипертензивные средства Альфа-адреноблокаторы: празозин, теразозин Препараты центрального действия: клофелин, гуанабенз, метилдопа Бета-блокаторы: пропранолол Блокаторы кальциевых каналов: нисолдипин	Доксазозин Гуанфацин Бисопролол, метопролол, бетаксол, атенолол, лабеталол Амлодипин, фелодипин, никардипин, нифедипин, дилтиазем, верапамил
Противовоспалительные препараты Кортикостероиды	Нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы циклооксигеназы-2 (коксибы)

<sup>1</sup>Альтернативные препараты не подразумевают эквивалентную эффективность.

<sup>2</sup>Вальпроевая кислота и карбамазепин ассоциируются с меньшим увеличением веса, чем при приеме препаратов лития.

<sup>3</sup>Топирамат может быть недостаточно эффективен в виде монотерапии.

Таблица 2. Методы лечения ожирения у взрослых в соответствии с ИМТ, факторами риска и рекомендуемым снижением веса [31]

Риск развития сопутствующих заболеваний			Метод лечения		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Окружность талии в норме	Окружность талии увеличена	Диета и физическая активность	Медикаментозная терапия	Хирургическое лечение
25-29,9 (избыточная масса тела)	Повышен	Высокий	25-26,9: да, для больных с коморбидными состояниями	25-26,9: нет 27-29,9: да, для больных с коморбидными состояниями	Нет
30-39,9 (ожирение)	30-34,9: высокий 35-39,9: очень высокий	Очень высокий	Да	Да	30-34,9: да, для больных с коморбидными состояниями 35-39,9: да
≥ 40 (тяжелое ожирение)	Крайне высокий	Крайне высокий	Да	Да	Да

которое происходит через 6 мес с момента начала лечения ожирения. Попытка форсировать уменьшение веса на этом этапе вызывает столь значимое снижение основного обмена, что у пациентов развивается рецидив ожирения. Основной обмен стабилизируется на новом уровне только через 1 год с момента начала лечения. С этого времени начинается третий этап снижения веса, на котором добиваются дальнейшего уменьшения массы тела.

**Диетотерапия** является одним из важнейших звеньев профилактики и лечения избыточного

веса [35]. Для обеспечения энергетического равновесия потребление энергии должно быть равно ее затратам. Потребление энергии происходит только с приемом пищи. Расход энергии в организме складывается из уровня обмена веществ, теплообразования и физической нагрузки. Причем на основной обмен расходуется 60-65%, на термогенез – 10%, а на физическую активность – всего 25-30% энергии [36]. Целенаправленное моделирование диеты позволяет снизить или нормализовать уровень глюкозы и липидов в крови, АД и массу тела у пациентов с метаболическим

Таблица 3. Основные составляющие тактики ведения пациентов с ожирением

Оценить	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тяжесть ожирения по ИМТ, окружности талии, а также наличию сопутствующих заболеваний</li> <li>• пищевой рацион и физическую активность с учетом факторов риска и рекомендаций по питанию</li> <li>• влияние принимаемых лекарственных средств на вес или ощущение сытости</li> <li>• степень готовности пациента к изменению поведения</li> </ul>
Информировать о	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наличии избыточного веса, ожирения или тяжелого ожирения</li> <li>• снижении калорийности суточного рациона для уменьшения массы тела</li> <li>• видах диет, способствующих снижению веса, и приверженности их соблюдению</li> <li>• целесообразности применения, стоимости и эффективности заменителей пищи, пищевых добавок, безрецептурных средств, лекарственных препаратов, операции</li> <li>• важности самоконтроля</li> </ul>
Соглашаться	<ul style="list-style-type: none"> <li>• при отсутствии готовности пациента обсудить данную тему во время очередного визита</li> <li>• при наличии у пациента мотивации и готовности к модификации образа жизни разработать план мероприятий</li> <li>• если больной выбирает диету, физическую активность и/или лекарственные средства, установить целевое значение снижения веса – на 10% по сравнению с исходным</li> <li>• если пациент является потенциальным кандидатом на операцию, рассмотреть возможные варианты</li> </ul>
Помогать в	<ul style="list-style-type: none"> <li>• предоставлении плана диеты, рекомендаций по физической активности и изменению поведения</li> <li>• поиске веб-ресурсов в соответствии с интересами и потребностями пациента</li> <li>• выборе метода самоконтроля (например ведение дневника)</li> <li>• оценке рациона питания и физической активности в дальнейшем (пересмотреть, если первоначальная цель не достигается)</li> </ul>
Договориться о	<ul style="list-style-type: none"> <li>• следующей встрече с пациентом в случае необходимости</li> <li>• индивидуальной консультации/мониторинге диетолога и/или психолога</li> <li>• направлении на хирургическое лечение</li> <li>• технической поддержке для профилактики рецидива или восстановления веса</li> </ul>

синдромом [37, 38]. К общим рекомендациям относятся: ограничение питания вне дома; включение в рацион большого количества фруктов и овощей; отказ от больших порций; употребление низкоэнергетической пищи (т.е. продуктов, содержащих большое количество микроэлементов, но с низкой калорийностью) [39]. Основным требованием к построению рациона при ожирении является ограничение его энергетической ценности. Пациентам с избыточной массой тела назначают низкокалорийный вариант диеты с повышенным содержанием клетчатки, витаминов и других биологически активных компонентов (злаки и цельнозерновые продукты, овощи, фрукты, орехи, зелень и др.) и ограничением употребления легкоусвояемых организмом углеводов (сахар, сладости, выпечка, хлебобулочные и макаронные изделия из муки высших сортов). В настоящее время существует множество различных диет для снижения веса. Так, согласно программе «5-3-2-1-почти ничего» (5-3-2-1-almost none) рекомендуется ежедневно:

- съедать  $\geq 5$  порций фруктов и овощей;
- принимать еду в 3 приема;
- ограничивать время просмотра телепрограмм до  $\leq 2$  ч;
- быть активными (выполнять физические нагрузки от умеренных до интенсивных)  $\geq 1$  ч;
- избегать содержащих сахар напитков и еды («почти ничего») [40].

Наиболее оптимальной является система питания со сниженной калорийностью (-500 ккал/сут от физиологической нормы) и ограничением жира до 25-30% от общей калорийности рациона. Расчет калорийности для каждого пациента проводят индивидуально по специальным формулам с учетом пола, возраста и уровня физической активности. В то же время не рекомендуется уменьшение калорийности суточного рациона у женщин ниже 1200 ккал, а у мужчин ниже 1500 ккал. При этом питание должно быть дробным (4-5 раз в день) и сбалансированным по макронутриентам: белкам (15%), жирам (25-30%) и углеводам (55-60%) [41-43]. При этом необходимо следить за реализацией потребностей пациента в наборе макро- и микронутриентов, что достигается использованием в стандартных гипокалорийных диетах специализированных и функциональных пищевых продуктов, сбалансированных по составу нутриентов и адаптированных к особенностям организма больного [44].

Важной стратегией является контроль пациентами продуктов и напитков, входящих в пищевой рацион, а также физической активности, поскольку самоконтроль способствует развитию ответственности и осознанности собственных действий. В то же время больные нуждаются в постоянном поощрении, потому как со временем регистрация данных ухудшается [45]. Таким образом, обучение пациентов с ожирением



способствует формированию стойкой мотивации к снижению веса, навыков самоконтроля, положительным изменениям пищевого поведения и образа жизни в целом.

**Программы физической активности** различаются у работающих взрослых, пожилых людей и лиц с ограниченными физическими возможностями. Наиболее важной причиной усиления инсулинорезистентности с возрастом является неуклонное увеличение массы тела и низкая физическая активность [46]. Существуют определенные сложности сравнения исследований по оценке эффективности программ физической активности и диетотерапии, направленных на снижение веса. Это обусловлено разнородностью обследованных групп больных, использованием различных стратегий физической активности, их комбинации с многообразными диетическими рационами. Кроме того, при сравнении режима в умеренных и интенсивных физических нагрузок с ограничением калорийности пищевого рациона не наблюдается преимущественной потери висцеральной жировой ткани и существенных различий в изменении показателей состава тела [47]. Установлено, что и аэробные, и силовые упражнения способствуют повышению чувствительности тканей к инсулину [48]. Причем даже непродолжительная физическая активность положительно влияет на инсулинорезистентность, что позволяет предположить благоприятное влияние дозированных физических нагрузок даже при отсутствии снижения веса [49].

В исследовании, включавшем пациентов с СД 2-го типа, проведение программы аэробных упражнений в течение 16 нед ассоциировалось с незначительным уменьшением массы тела на 1,3 кг и более выраженным снижением содержания ИЛ-6, ИЛ-18, СРБ и резистина в плазме крови, что подтверждает противовоспалительный эффект физических нагрузок даже при незначительном уменьшении веса [50]. Продемонстрировано улучшение функциональной способности жировой ткани при проведении дозированных физических нагрузок у здоровых пациентов, наиболее выраженное в старшей возрастной группе по данным повышения содержания адипонектина и снижения уровня ретинол-связывающего протеина 4 в плазме крови [51]. Однако по данным систематического обзора в большинстве исследований с применением программ физической активности не наблюдалось изменений циркулирующих уровней адипонектина, по-видимому, вследствие небольшого уменьшения массы тела под влиянием одного режима физических нагрузок [51]. Эти результаты согласуются с данными исследований по оценке эффективности диетотерапии в снижении веса, в которых показано, что повышение содержания адипонектина в плазме крови наблюдалось лишь при потере массы тела более чем на 10% [52].

В то же время общие рекомендации включают физическую активность, от умеренной до интенсивной,  $\geq 150$  мин в неделю наряду с упражнениями для укрепления мышечной силы не менее 2 раз в неделю [45]. Самым простым, доступным и эффективным видом физической нагрузки является ходьба. Для увеличения расхода энергии наиболее действенны бег, плавание, езда на велосипеде, занятия аэробикой, ходьба на лыжах. При кратковременной физической нагрузке для покрытия энергетических потребностей организм использует гликоген, и лишь при длительной физической активности происходит сгорание запасов жира. Большое значение имеет регулярность физических нагрузок (не менее 3 раз в неделю). Учитывая детренированность большинства пациентов, необходимо рекомендовать им постепенное увеличение как длительности, так и интенсивности нагрузок (с 10 мин в день до 30-40 мин 4-5 раз в неделю). В результате уменьшается количество наиболее опасного в плане развития сопутствующих заболеваний абдоминально-висцерального жира и повышается чувствительность тканей к инсулину. При любых неприятных явлениях (боль в сердце, ногах и т.д.) физическая нагрузка должна быть прекращена.

**Продолжительность сна** также может влиять на вес. И хотя пока недостаточно доказательств в пользу того, что сон является независимым фактором риска развития ожирения [53], предполагается, что у лиц, которые спят слишком много (9-10 ч/сут) или слишком мало (5-6 ч) вес на 1,4-2,3 кг больше, чем у тех, кто спит по 8 ч, что может быть объяснено перебоями в синтезе гормонов, влияющих на аппетит [54]. Эти данные следует учитывать при разработке рекомендаций для пациентов с ожирением.

#### **Биологически активные добавки растительного происхождения**

Несмотря на то, что до настоящего времени отсутствуют данные о проведении крупномасштабных многоцентровых рандомизированных исследований препаратов растительного происхождения для лечения ожирения, их широко используют в общей популяции. Кроме того, эти средства в своем составе имеют отдельные ингредиенты, которые могут приводить к опасным для жизни нежелательным явлениям. Наиболее часто применяются хитозан, конъюгированная линолевая кислота, пиколинат хрома, алкалоиды растений родов *Garcinia* и *Ephedra*. Последние очень часто комбинируют с кофеином [55]. В литературе имеются сообщения о серьезных кардиоваскулярных и неврологических побочных эффектах данного компонента, таких как гипертензия, инфаркт миокарда, внезапная смерть, аритмия, инсульт [56]. Следует подчеркнуть, что препараты, содержащие компоненты растительного

происхождения, не одобрены регуляторными органами для лечения ожирения [57].

**Фармакотерапия** является важной составляющей в лечении больных ожирением. За последние несколько лет арсенал средств для снижения веса значительно уменьшился. Так, для лечения ожирения в Европе и США с 1990 по 1997 г. широко использовали препараты, ингибирующие обратный захват серотонина в ЦНС, – фенфлурамин, дексфенфлурамин, фенилпропаноламин. В дальнейшем эти лекарственные средства были изъяты из продажи вследствие серьезных побочных эффектов, в частности 10-кратного повышения риска дексфенфлурамин-индуцированной легочной гипертензии [58] в результате мощного вазоконстрикторного действия серотонина на сосуды легких. Высокий уровень серотонина у получавших фенфлурамин-содержащие препараты пациентов явился причиной гистологически подтвержденных изменений клапанов сердца [59]. На это же время приходится применение в клинической практике норадренергических анорексигенных средств (фентермин, диэтилпропион, мазиндол и др.), действие которых основано на подавлении аппетита [60, 61]. В 2000 г. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) рекомендовало запретить продажу нескольких препаратов для лечения ожирения, в частности фентермин, диэтилпропион и мазиндол, в связи с неблагоприятным соотношением риск/польза [62].

В 1994 г. был открыт римонабант – первый селективный ингибитор каннабиноид-1 рецептора (CB1) эндоканнабиноид-системы (ЭКС), который с сентября 2006 г. был разрешен к применению для лечения больных с ожирением и избыточной массой тела, имеющих факторы риска (фирма Sanofi-Aventis, товарное название «Акомплия»). Исследования, проведенные у животных и у людей, показали, что римонабант путем селективной блокады CB1-рецептора модулирует чрезмерную активность ЭКС и в итоге приводит к снижению веса и уменьшению различных метаболических факторов риска [63, 64]. Клинические исследования показали, что римонабант не только уменьшает количество принимаемой пищи и массу тела, но и обладает благоприятным действием на обмен веществ: снижает триглицеридемию, повышает уровень ХС ЛПВП в крови. С 2006 г. римонабант был разрешен в 56 странах мира, но так и не был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) для распространения в США в связи с повышенным риском развития серьезных психических нарушений, включая депрессию, агрессивные реакции, суицидальные мысли, галлюцинации, амнезии и др. [65]. В 2009 г. римонабант был снят с европейского рынка.

В последнее время появился ряд новых лекарственных средств, изучение которых проводили

в ходе клинических исследований, однако для длительного применения были одобрены лишь орлистат и сибутрамин. В октябре 2010 г. был отозван с рынка сибутрамин, широко используемый в клинической практике с 1997 г. после одобрения FDA США, в связи с повышением частоты сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [66], после чего остался только орлистат. Этот препарат относится к группе лекарственных средств, уменьшающих всасывание нутриентов. Орлистат, который был разрешен к применению с 1998 г., до настоящего времени является единственным доступным препаратом для долговременного лечения пациентов с ожирением.

Орлистат – синтетический аналог тетрагидролипостатина, продуцируемого бактериями *Streptomyces toxytricini*. Ингибируя желудочные, панкреатические и кишечные липазы, он блокирует расщепление триглицеридов в кишечнике, что приводит к уменьшению всасывания (до 30% съеденного жира) и поступления в системный кровоток свободных жирных кислот и моноглицеридов [67]. Таким образом, препарат принципиально отличается от анорексигенов – влияет не на аппетит, а на всасывание жиров в ЖКТ. Следует отметить, что после приема внутрь всасывается лишь небольшое количество лекарственного средства, что подтверждает его относительную безопасность. Установлено, что биодоступность орлистата составляет менее 1% из-за низкой скорости поглощения и степени метаболизма «первого прохода» [68]. Рекомендованная стандартная доза препарата составляет 120 мг 3 раза в день во время еды. В некоторых странах, включая США, половинную дозировку (60 мг) орлистата можно приобрести без рецепта.

Эффективность орлистата в отношении снижения веса продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований. В исследовании Sjostrom et al. [69] по изучению эффективности орлистата с участием 743 пациентов с ожирением установлено снижение веса и последующее его удержание. Исследования показали, что на фоне применения орлистата происходит не только общее уменьшение объема жировой ткани, но и уменьшение массы висцерально-абдоминального жира. Это способствует повышению чувствительности к инсулину, снижению гиперинсулинемии, что является мощной профилактикой развития СД 2-го типа. В четырехлетнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XEDOS) [70], включавшем 3305 пациентов с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и нормальной (79%) или нарушенной (21%) толерантностью к глюкозе, изучали эффективность орлистата в сочетании с изменением образа жизни в отношении профилактики СД 2-го типа. Так, было продемонстрировано, что сочетание орлистата с модификацией образа жизни приводило к уменьшению



массы тела на 5,8 против 3,0 кг в группе плацебо и достоверному снижению риска развития СД 2-го типа (6,2 против 9% в группе плацебо). При этом кумулятивная заболеваемость СД 2-го типа в основной группе была на 37,3% ниже, чем в группе контроля. В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [71] длительность применения орлистата составляла 2 года. Через 12 мес лечения отмечена существенная потеря веса – на 2,89 кг (с поправкой на изменение массы тела в контрольной группе). Наибольшее снижение веса отмечалось в течение первых 6 мес лечения и далее оставалось стабильным и меньшим, чем в группе контроля, на фоне дальнейшего приема препарата.

Соблюдение очень низкоэнергетических диет (ОНЭД) – 400-800 ккал/день с большим количеством белка – может способствовать выраженному уменьшению массы тела за короткое время, однако данные о длительном поддержании достигнутого результата обычно разочаровывают [72]. В связи с этим важным является то, как долго орлистат препятствует набору веса после пребывания на ОНЭД у лиц с ожирением и метаболическими факторами риска. Было проведено клиническое исследование [73] с участием пациентов, у которых основное снижение веса достигалось при помощи ОНЭД. Больных рандомизировали на прием орлистата или плацебо в течение 3 лет. Уменьшение массы тела после 8 нед соблюдения ОНЭД составило  $14,3 \pm 2,0$  кг в группе орлистата и  $14,5 \pm 2,1$  кг в группе плацебо. Увеличение веса в течение 36 мес с момента завершения применения ОНЭД было значительно меньшим в группе орлистата ( $4,6 \pm 8,6$  против  $7,0 \pm 7,1$  кг;  $p < 0,02$ ). Поддержание массы тела сопровождалось существенным улучшением ряда метаболических параметров. Так, ретроспективный анализ [74] показал, что лечение орлистатом привело к снижению уровня триглицеридов и общего ХС в крови, улучшению толерантности к глюкозе, снижению систолического и диастолического АД.

Лечение ожирения у детей и подростков является сложной задачей. Изменение образа жизни во многих случаях не приводит к клинически значимому уменьшению массы тела, особенно у подростков. По данным экспертов, не более чем 4-5% детей могут достичь существенного снижения веса без фармакологической поддержки [75]. Поэтому в последние годы были проведены и продолжают проводиться исследования эффективности и безопасности применения фармпрепаратов в этой возрастной группе. В нескольких исследованиях оценена эффективность орлистата у подростков. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [76], включавшем 539 подростков в возрасте 12-16 лет с ожирением, через 1 год лечения ИМТ снижался на  $0,55$  кг/м<sup>2</sup> в группе орлистата и возрастал на  $0,31$  кг/м<sup>2</sup> в группе плацебо ( $p = 0,001$ ). Окружность талии уменьшалась в ос-

новной группе и увеличивалась в группе плацебо. Тем не менее в другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [77] с участием 40 подростков 6-месячный прием орлистата не оказывал существенного влияния на ИМТ. Поэтому в данном направлении необходимы дальнейшие исследования.

Побочные действия орлистата ограничиваются симптомами со стороны ЖКТ и развиваются примерно у 15-30% пациентов. Нежелательные явления, вызванные приемом орлистата, включают маслянистые выделения из заднего прохода, жирный стул, учащение дефекации, позывы на дефекацию, метеоризм. Обычно эти симптомы носят легкий или умеренный характер, их частота снижается по мере увеличения продолжительности лечения, однако почти в 9% случаев они становятся причиной отмены препарата [66]. У 7% пациентов, получавших орлистат, отмечены симптомы недержания кала в сравнении с 1% в группе плацебо. Применение орлистата может привести к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и  $\beta$ -каротина, в связи с чем рекомендуется профилактический прием витаминных добавок [78]. Системные побочные реакции орлистата выявляются крайне редко в связи с отсутствием системной абсорбции.

Увеличенное поступление жиров в отдел толстого кишечника вызывает опасение по поводу повышения риска развития рака толстой кишки [79]. В этой связи необходимо проведение дальнейших исследований. Кроме того, под действием ингибиторов липаз возможно повышение абсорбции оксалатов и возрастание риска нефролитиаза и почечной недостаточности [80].

### Оценка эффективности лечения

Приняты следующие критерии оценки эффективности лечения ожирения:

- 1) на этапе снижения веса:
  - 5 кг – успешно;
  - 10 кг – отлично;
  - 20 кг – исключительно;
- 2) на этапе поддержания массы тела:
  - увеличение массы тела  $< 3$  кг в течение 2 лет наблюдения;
  - устойчивое уменьшение окружности талии на 4 см.

**Хирургическое лечение** показано пациентам с морбидным ожирением (ИМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup>) при неэффективности консервативных методов терапии. Хирургическое лечение ожирения и метаболического синдрома является единственной мерой, доказавшей свою эффективность в снижении избыточного веса у больных, особенно с морбидным ожирением, на длительный срок (более 10 лет). Такое уменьшение массы тела сочетается со значительным положительным эффектом в отношении основных видов метаболизма, в частности способствует снижению частоты

основных составляющих метаболического синдрома. Применяют следующие виды хирургических вмешательств: эндоскопическая установка внутрижелудочных баллонов, шунтирующие операции на тонкой кишке (еюноилеостомия), рестриктивные операции, связанные с уменьшением объема желудочного резервуара (вертикальная, горизонтальная гастропластика, бандажирование желудка) и комбинированные (желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование) [81]. Выбор оперативного вмешательства зависит от выраженности ожирения, сопутствующих заболеваний и пищевого поведения. После оперативного лечения пациенты нуждаются в проведении заместительной терапии препаратами железа, кальция, показан прием поливитаминов. Корректирующие операции (абдоминопластика, липосакция) возможны лишь после стабилизации массы тела [82].

Таким образом, ожирение является распространенным и имеющим серьезные медицинские последствия хроническим заболеванием, требующим особого внимания врачей всех специальностей. Важно подчеркнуть, что в арсенале современной медицины имеются эффективные способы лечения ожирения, которые позволяют не только улучшить качество жизни пациентов, но и существенно снизить смертность от осложнений данного заболевания.

### Литература

- World Health Organisation. Fact sheet: obesity and overweight. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>. Accessed 11 June 2008.
- Бубнова, М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции // *Consilium medicum*. - 2005. том 7. - № 5. - С.409-415.
- National Center for Health Statistics. (2008) Chartbook on Trends in the Health of Americans. Center for Disease Control and Prevention.
- Wang, Y., et al. (2008) Will All Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the US Obesity Epidemic. *Obesity*. 16(10): 2323–2330.
- Старцева А.И., Щербакова М.Ю., Погода Т.В. Факторы риска атеросклероза // *Педиатрия*. 2005. - №3. - 93-95
- Skilton MR, Celermajor DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *Int J Obes* 2006; 30:1041-1049
- Doak CM et al. The prevention of overweight and obesity in children and adolescents: a review of interventions and programmes. *Obesity Reviews*, 2006, 7:111–136
- Reilly JJ, McDowell ZC. Physical activity interventions in the prevention and treatment of paediatric obesity: systematic review and critical appraisal. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2003, 62:611–619.
- NHS Centre for Reviews and Dissemination. The prevention and treatment of childhood obesity. *Effective Health Care*, 2002, 7(6):1–12
- Hotamisligil GS., Shargill NS., Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance // *Science*. - 1993. - Vol. 259. - P. 87-91
- Бутрова С. А. Плохая А. А. Лечение ожирения: современные аспекты. // *РМЖ*. - 2001. - Т. 9. - № 24. / <http://www.rmj.ru/rmj/t9/n24/1140/htm>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. - М.: Универсум паблишинг, 2003. - С. 455.
- Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women // *Eur J Endocrinol*. 2002 Aug; 147(2):173-80.
- Eliakim A, Schwindt C, Zaldivar F, Casali P, Cooper DM. Reduced tetanus antibody titers in overweight children // *Autoimmunity*. 2006 Mar; 39(2):137-41.
- Martens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction // *Obes Res*. - 2000; 8:270-278.
- Hilla JO, Wyatta H, Phelana S. et al. The National Weight Control Registry: is it useful in helping deal with our obesity epidemic? // *J Nutr Educ Behav*. - 2005; 37:206-210.
- Dansinger ML, Tatsionia A, Wonga JB, et al. Meta-analysis: the effect of dietary counselling for weight loss // *Ann Intern Med*. - 2007; 147: 41-50
- Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM. et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007; 30:1374–1383.
- Keogh JB, Brinkworth GD, Clifton PM. Effects of weight loss on a low-carbohydrate diet on flow-mediated dilatation, adhesion molecules and adiponectin. *Br J Nutr*. 2007; 98:852–859.
- Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Plasma interleukin-6 levels, glutathione peroxidase and isoprostane in obese women before and after weight loss. Association with cardiovascular risk factors. *Hormones (Athens)* 2006; 5:192–199.
- Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. *Arch Intern Med*. 1998; 158:2477–2483.
- Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO. et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2697–2703.
- Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB. et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84:1033–1042
- Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BW, Loeser RF. et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79:544–551.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:1595–1599.
- Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD. et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007; 357:753–761.
- Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM. et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158:179–187.
- Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Ploug T, Pedersen SB, Richelsen B. Diet-induced weight loss and exercise alone and in combination enhance the expression of adiponectin receptors in adipose tissue and skeletal muscle, but only diet-induced weight loss enhanced circulating adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:911–919.
- Millera LJ. Management of atypical antipsychotic drug-induced weight gain: focus on metformin // *Pharmacotherapy*. - 2009; 29: 725-735.
- Parsonsa B, Allisona DB, Loebela A et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis // *Schizophr Res*. - 2009; 110:103-110.
- National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. North American Association for the Study of Obesity. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. - 2000. NIH Publication No. 00-4084.
- American Dietetic Association. Adult weight management evidence based nutrition practice guidelines. Available at: <http://www.adaevidencelibrary.com>. Accessed September 9, 2009.
- Snowa V, Barrya P, Fittermana N, et al. Clinical efficacy assessment subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann Intern Med*. - 2005; 142:525-531.



34. Рунихин А. Ю. Современные подходы к лечению ожирения // Лечащий врач. - 2006. - №2.
35. Тутельян В.А., Самсонова М.И. Справочник по диетологии. - М.: Медицина, 2002. - 544 с. 615.8 С-741
36. Мкртумян А.М. Снижение массы тела – залог коррекции метаболических нарушений у пациентов с ожирением. Медицина. Качество жизни. 2003; 58 –61.
37. Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Сенцова Т.Б., Каганов Б.С. Влияние гипокалорийной диеты, содержащей пробиотический продукт с бактериями *Lactobacillus plantarum* Tm DSM 21380, на клинико-метаболические показатели у больных, страдающих ожирением и артериальной гипертензией // Вопросы питания, 2012. -N 1.-С.80-65.
38. Лапик И.А., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Влияние диетотерапии на показатели состава тела у больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа // Трудный пациент.- 2012.- №1.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Obesity and overweight for professionals: Resources/DNPAO/CDC. Updated 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/obesity/resources.html>
40. Eat Smart, Move More. North Carolina.aPrescription for health. Available at: [PrescriptionPadColor.pdf](http://PrescriptionPadColor.pdf). Accessed June 11, 2010.
41. Савельева Л.В. Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих врачей // Фарматека.- 2007.- №12 (146).
42. Lichtenstein A, Appel L, Brands M, et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. A Scientific Statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114:82-96.
43. Avenell A, Brown TJ, Mcgee MA, et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17:317-35.
44. Вискунова А.А., Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Роль алиментарных факторов в коррекции основных проявлений метаболического синдрома. Современные подходы к диетотерапии // Вопросы питания. - 2009. - №5. - Т.78. - С. 4-10.
45. Burkea LE, Swigarta V, Turka MW, et al. Experiences of self-monitoring: successes and struggles during treatment for weight loss // *Qual Health Res.*-2009; 19:815.
46. Amati F, Dub JJ, Coen PM et al. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging // *Diabetes Care.* 2009 Aug; 32(8):1547-9.
47. Nicklas BJ, Wang X, You T et al. Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women: a randomized, controlled trial // *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(4):1043-52.
48. Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance // *Arch Intern Med.* 1998 Dec 7-21; 158(22):2477-83.
49. Sari R, Balci MK, Balci N, Karayalcin U. Acute effect of exercise on plasma leptin level and insulin resistance in obese women with stable caloric intake // *Endocr Res.* 2007; 32(1-2):9-17.
50. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N. et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Dec; 14(6):837-43.
51. Lim S, Choi SH, Jeong IK. et al. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun; 93(6):2263-8.
52. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM. et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study // *Eur J Endocrinol.* 2008 Feb; 158(2):179-87.
53. Patela SR, Hua FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review // *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16:643-653.
54. Hilla JO, Wyatta H, Phelana S et al. The National Weight Control Registry: is it useful in helping deal with our obesity epidemic? // *J Nutr Educ Behav.*- 2005; 37:206-210.
55. Чазова И.Е., Ильина Е.В., Терещенко С.Н. Поражение сердечно-сосудистой системы на фоне терапии лекарственными средствами, влияющими на аппетит и массу тела // Системные гипертензии.- 2010.- №1.
56. Roerig IL, Mitchell JE, de Zwaan M. The eating disorders medicine cabinet revisited: a clinician's guide to appetite suppressants and diuretics. *Int J Eat Disord* 2003; 33: 443–57.
57. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826–32.
58. Хорошева Г.А., Мельниченко Г.А. Возможности медикаментозной терапии ожирения вчера и сегодня. *Рус мед журн* 2002; 10: 11: 517-522.
59. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997; 337:581–588
60. Phentermine. <http://www.fda.gov/cder/da/da.htm> [accessed December 6, 2003].
61. Drug information: appetite suppressants, sympathomimetics (systemic). <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspd/202069.html>[accessed August 10, 2003].
62. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000: a review of efficacy and safety. *Arch Intern Med.* 2001; 161:1814–1824
63. Rowland NE, Mukherjee M, Robertson K. Effects of cannabinoid receptor antagonist, alone and in combination with dexfenfluramine or naloxone, on food intake in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2001, 159: 111-116.
64. Hildebrandt AL, Kelly-Sullivan DM, Black SC. Antiobesity effects of chronic cannabinoid CB1 receptor antagonist treatment in diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol.* 2003, 462: 125-132.
65. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2007; 370:1706–1713.
66. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL. SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010; 363:905–917.
67. Schwizer W, Asal K, Kreiss C. et al. Role of lipase in the regulation of upper gastrointestinal function in humans. *Am J Physiol* 1997; 273: G612–20.
68. Vincent RP, le Roux CW. New agents in development for the management of obesity. *Int J Clin Pract* 2007; 61:2103–12.
69. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T. Et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352:167–72.
70. 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; 27:155–61.
71. Li Z, Maglione M, Tu W. et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity // *Ann Intern Med* 2005; 142:532–46.
72. Saris W. H. Very-low-calorie diets and sustained weight loss // *Obes Res* 9 (Suppl. 4). - 2001. - 295–301.21.
73. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S. et al. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2007; 30:27–32.
74. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M. et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:235–42.
75. Бутрова С.А. Современная фармакотерапия ожирения // *Consilium Medicum.*- 2004.- Т.6.-N 9.
76. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C. Et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:2873–83.
77. Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL. Et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract* 2006; 12:18–28.
78. McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs* 1998; 56:241–50.
79. Garcia SB, Barros LT, Turatti A. et al. The anti-obesity agent orlistat is associated to increase in colonic preneoplastic markers in rats treated with a chemical carcinogen. *Cancer Lett* 2006; 240:221–4
80. Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:153–7.
81. Савельева Л.В. Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих врачей // Фарматека.- 2007.- №12 (146).
82. Яшков Ю.И. Хирургические методы лечения ожирения. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2004. С. 407-428.