

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТА ОРЛИСТАТА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ В РАМКАХ РЕГИСТРА ПРОФИЛЬ

А.В. Захарова*, С.Н. Толпигина, В.П. Воронина, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения дженерика орлистата в сравнении с оригинальным препаратом у пациентов с ожирением.

Материал и методы. В открытое сравнительное рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах включено 60 пациентов с ожирением 1-3 ст (11,7% мужчин и 88,3% женщин). После рандомизации 40 человек получали терапию воспроизведенным препаратом орлистата, а 20 – оригинальным препаратом. Длительность наблюдения составила 12 нед. Оценивали изменение массы тела (МТ), а также объема талии, долю пациентов со снижением МТ на 5-10% и более от исходной.

Результаты. Снижение МТ более 5% отмечалось у 28% больных в группе воспроизведенного и у 25% – в группе оригинального препарата, а снижение более 10% – только у 7,7% в группе воспроизведенного препарата. Не наблюдалось значимых изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений. Отмечено значимое снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. В основной группе отмечено 11 (27,5%) нежелательных явлений и 5 (25%) – в контрольной группе.

Заключение. Воспроизведенный препарат орлистата в капсулах по 120 мг показал клиническую эквивалентность оригинальному препарату. Безопасность и переносимость лечения обоими препаратами оказалась сравнимой.

Ключевые слова: ожирение, орлистат, дженерик.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):16-20

A comparative study of the efficacy and safety of the original and generic orlistat in obese patients in the PROFIL register

A.V. Zakharova*, S.N. Tolpygina, V.P. Voronina, S.Yu. Martsevich

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the efficacy and safety of generic orlistat in comparison with the original drug in obese patients.

Material and methods. Patients with obesity degree 1-3 (n=60; 11.7% men and 88.3% women) were included into the open comparative randomized controlled study in parallel groups. After randomization 40 patients received of generic orlistat and 20 – the original orlistat. The duration of follow-up was 12 weeks. Changes in body weight, body mass index, and waist circumference were assessed, as well as the proportion of patients with a weight loss of 5-10% or more from baseline.

Results. Weight loss >5% was observed in 28 and 25% of patients in the groups of generic and original orlistat, respectively, and weight loss >10% - in 7.7% of patients only in the group of generic drug. No significant changes in blood pressure and heart rate were found. A significant reduction in total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol was revealed. 11 (27.5%) adverse events were observed in the group of generic orlistat and 5 (25%) – in the group of original orlistat.

Conclusion. Generic orlistat 120 mg in capsules showed clinical equivalence to the original drug. Safety and tolerability of treatment with both drugs were comparable.

Keywords: obesity, orlistat, generic drug.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):16-20

*Автор, ответственный за переписку: azakharova@gnicpm.ru

В настоящее время эпидемия ожирения является одной из наиболее острых проблем здравоохранения во всем мире. С 1980 г. удвоилось число лиц, страдающих ожирением. По данным Глобальной базы данных индекса массы тела (ИМТ) (Global Database on Body Mass Index) на сайте ВОЗ распространенность избыточной массы тела (ИМТ $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$) у взрослых в развитых странах мира составляет от 23,2% (Япония) до 66,3% (США), в развивающихся странах 13,4-72,5% [1], а ожирения (ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$) – от 2,4% (Корея) до 32,2% (США), в развивающихся странах – 2,4-35,6% [1]. В 2014 г. 39% взрослого населения планеты имели избыточный вес (38% мужчин и 40% женщин) и 13% (11% мужчин и 13% женщин) – ожирение. На гло-

бальном уровне избыточный вес и ожирение ассоциированы с большим числом смертных исходов, чем пониженная масса тела [2].

Ожирение является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и часто ассоциируется с сахарным диабетом и гиперлипидемией. Опосредованно ожирение считается одной из причин преждевременной смерти. Снижение массы тела на 5-10% может предупредить развитие сахарного диабета (СД) 2 типа, артериальной гипертензии и дислипидемии, а также улучшить общесоматическое состояние пациентов [3]. По данным 4-летнего исследования XENDOS, в котором участвовали 3305 пациентов с нормальными показателями глюкозы или с нарушением толерантности к глюкозе, применение орлистата снижало риск развития сахарного диабета 2 типа на 37% [4], хотя в показаниях к применению препарата отсутствует его назначение с целью профилактики развития СД.

В настоящее время возможности долговременного лечения ожирения и профилактики повторного набо-

Сведения об авторах:

Захарова Алла Витальевна – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Толпигина Светлана Николаевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела

Воронина Виктория Петровна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

ра массы тела с использованием комплексной программы традиционных нелекарственных методов лечения (диета и физические нагрузки) остаются ограниченными. В связи с этим дополнительно к нелекарственным методам снижения массы тела и длительного ее удержания на достигнутом уровне предлагается применять ряд лекарственных препаратов.

Одним из препаратов для лечения ожирения, который основан на принципе уменьшения всасывания содержащихся в пище жиров, является орлистат. Оригинальный препарат доказал свою эффективность по снижению массы тела, но имеет существенный недостаток – высокую стоимость. Появление дженериков (воспроизведенных препаратов) в значительной степени решает ценовую проблему, однако требуются доказательства их клинической эквивалентности оригинальному препарату [5].

Целью проведенного исследования было изучение эффективности и безопасности применения оригинального (Ксеникал; Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. Швейцария, произведено «Рош С.п.А.», Италия) и дженерического (Орликсен 120; ООО «Озон», Россия) препаратов орлистата в комплексном лечении пациентов с ожирением.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи в регистре ПРОФИЛЬ [6] были отобраны пациенты с индексом массы тела $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Исследование было одобрено Национальным и Локальным этическими комитетами [7]. Критериями отбора являлись: наличие подписанныго информированного согласия и готовность придерживаться строгих диетических рекомендаций. В исследование не включались пациенты с колебаниями массы тела более 4 кг в течение 3 мес до включения в исследование, с наличием острых и тяжелых хронических заболеваний, злокачественных новообразований, эндокринных заболеваний, за исключением компенсированного сахарного диабета 2 типа, с перенесенны-

ми хирургическими вмешательствами на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Исследование было открытым, сравнительным, рандомизированным (2:1), проводилось в параллельных группах и состояло из двух периодов (рис. 1). Первый период – скрининг (2 нед), второй период – активная терапия (12 нед). В период между скринингом и терапией для контроля соблюдения рекомендаций по питанию пациенты начинали вести дневник питания, который заполнялся в течение всего исследования. В дневнике отражалось ежедневное время приема, количество, состав съеденной пищи и выпитой жидкости. Каждые 3 нед пациент наблюдался врачом, который оценивал эффективность и безопасность терапии и давал рекомендации по диете на основании данных дневника питания.

Основным параметром эффективности терапии было изменение массы тела (МТ) в конце периода терапии по сравнению с показателем в начале периода активной терапии.

Дополнительными параметрами эффективности служили изменение МТ в процентах; доля пациентов со снижением МТ $\geq 5\%$ и 10% от исходного в конце лечения, и изменение объема талии (ОТ).

Безопасность оценивалась по общей частоте развития нежелательных явлений (НЯ): связанные с препаратом; серьёзные нежелательные явления; частота развития желудочно-кишечных реакций; процент пациентов, вышедших из исследования в связи с развитием НЯ; а также на основании результатов физикального (АД и ЧСС) и клинико-лабораторного обследования (общего анализа крови; глюкозы, печеночных ферментов, мочевины, креатинина, электролитов, липидного спектра; общего анализа мочи).

Для статистической обработки данных настоящего клинического исследования применялась система анализа данных STATISTICA 7.0 (StatSoft®). Использовались стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых

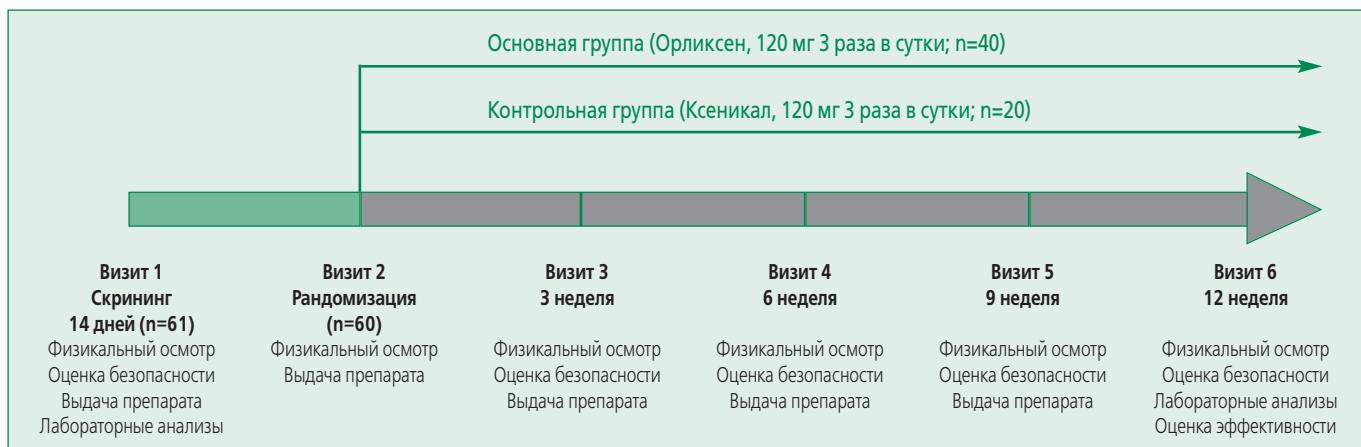


Рисунок 1. Схема исследования

Эффективность и безопасность оригинального и воспроизведенного препаратов орлистата

Таблица 1. Исходные демографические и клинико-анамнестические данные пациентов

Признак	Основная группа (n=39)	Контрольная группа (n=39)	p*
Мужчины, n (%)	4 (10)	3 (14)	0,42
Возраст, лет	43,85 ± 11,0	43,7 ± 11,6	0,77
ИМТ, кг/м ²	35,8 ± 5,0	35,2 ± 4,1	0,51
Ожирение 1 ст., n (%)	21 (54)	10 (48)	
Ожирение 2 ст., n (%)	11 (28)	8 (52)	0,78
Ожирение 3 ст., n (%)	7 (18)	3 (14)	
Длительность ожирения, лет	8,9 ± 7,2	7,9 ± 6,6	0,67
Лечение ожирения в анамнезе, n (%)	7 (18)	6 (29)	0,34

*р – значимость U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (двусторонний тест). ИМТ – индекс массы тела

статистик и т.д.), дисперсионный анализ, непараметрический анализ данных, а также известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.). Использовалась нулевая гипотеза. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (M – среднее значение, SD – стандартное отклонение), n – количество пациентов, % от общего количества.

Результаты

Всего в исследование был отобран 61 пациент. На этапе скрининга 1 пациент был исключен из-за несоответствия критериям включения.

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 22 до 60 лет: 7 мужчин и 53 женщины. После начала приема препарата из исследования был исключен один пациент в связи с развитием НЯ. Исследование завершили в соответствии с протоколом 59 человек: 40 пациентов на воспроизведенном препарате (основная группа) и 19 – на оригинальном (контрольная группа).

Основная и контрольная группы пациентов по основным клинико-анамнестическим показателям были сопоставимы (табл. 1).

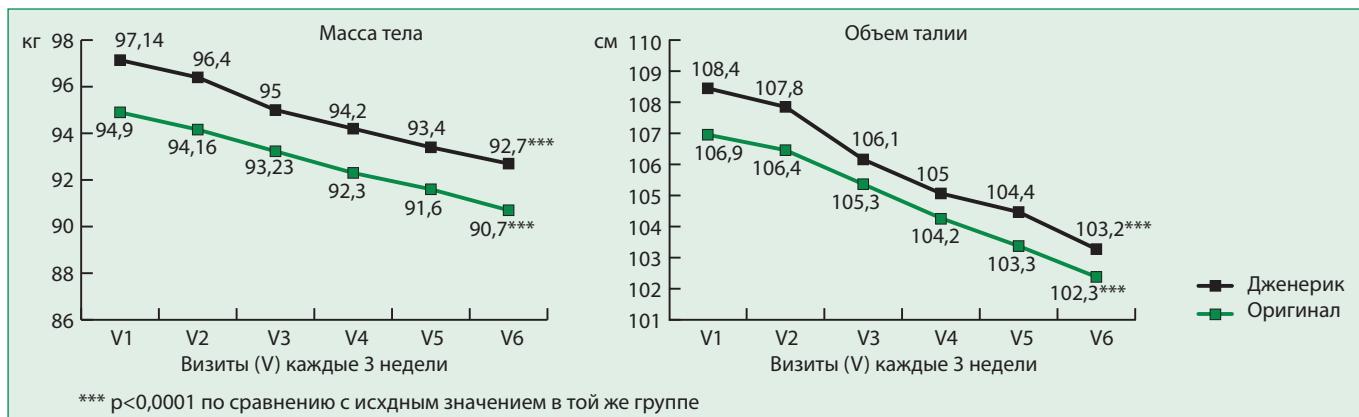
Распределение пациентов основной и контрольной группы по полу, возрасту, массе тела, росту и ИМТ статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Сопутствующие заболевания имелись у 97% пациентов в основной группе и у 100% – в контрольной, в основном это были факторы риска и заболевания сердечно-сосудистой системы (АГ, нарушения ритма сердца, гиперлипидемия), заболевания органов дыхания (хронический бронхит), мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит). Сопутствующую терапию получали 41% пациентов основной группы и 67% – контрольной. Сопутствующая терапия во время исследования не менялась, кроме добавления препаратов для лечения развившихся нежелательных явлений.

Обобщенная оценка приверженности пациентов к лечению проводилась по критерию соблюдения пациентом режима приема препарата (комплаенс). В настоящем исследовании всеми пациентами была продемонстрирована удовлетворительная приверженность лечению (показатель в диапазоне 80-120%), при этом основная и контрольная группы пациентов по этому показателю статистически значимо не различалась ($p > 0,05$).

В отношении питания пациенты-участники исследования придерживались ограничений, рекомендованных их лечащим врачом в рамках гипокалорийной и маложировой диеты. Согласно записям в дневниках питания значимых нарушений питания и приема запрещенных препаратов зафиксировано не было.

В исследовании изучена динамика МТ, ИМТ и ОТ у пациентов на различных визитах (рис. 2). Как видно из



*** $p < 0,0001$ по сравнению с исходным значением в той же группе

Рисунок 2. Динамика массы тела и объема талии за время наблюдения

представленных выше диаграмм, в результате 12-недельной терапии воспроизведенным и оригинальным препаратами орлистата у пациентов основной и контрольной групп наблюдалась достоверное снижение массы тела, ИМТ и ОТ. Достоверных различий между динамикой МТ, ИМТ и ОТ в двух группах лечения выявлено не было ($p>0,05$). Однако при оценке эффективности терапии по критерию снижения ИМТ в % от исходного выявлено достоверное большее снижение в группе воспроизведенного орлистатата.

Анализ параметров эффективности терапии выявил достоверное снижение МТ, ИМТ и ОТ: снижение более 5% отмечалось у 28% больных в группе воспроизведенного и у 25% – в группе оригинального препарата, а снижение более 10% – у 7,7% больных (только в группе воспроизведенного препарата). За 12 нед ИМТ снизился от исходного в основной группе на $1,6\pm1,02\%$, в контрольной группе – на $1,54\pm0,73\%$ ($p<0,001$), ОТ на $5,22\pm3,4$ см и $4,65\pm2,83$ см, соответственно ($p<0,001$) что подтверждает хорошую эффективность терапии оригинальным и дженерическим препаратом орлистата.

Препараты не оказали влияния на основные показатели гемодинамики: по завершении исследования у больных обеих групп не отмечено достоверных изменений показателей частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и артериального давления (табл. 2).

На фоне терапии в обеих группах отмечалось значимое снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, что свидетельствует о благоприятном влиянии орлистата на липидный обмен.

Значимых различий в динамике показателей биохимического анализа крови между группами выявлено не было ($p>0,05$), кроме снижения содержания калия в плазме крови в группе оригинального орлистата ($p=0,03$), которое было клинически незначимым. После 12 нед терапии отмечалось значимое повышение содержания тромбоцитов и снижение гематокрита в группе воспроизведенного орлистата, другие параметры периферической крови не изменились. Значи-

мых межгрупповых различий по динамике показателей клинического анализа крови выявлено не было.

В настоящем исследовании у 13 больных было зарегистрировано в общей сложности 16 нежелательных явлений (преимущественно, диспепсия), из которых у 5 связь с приемом препаратов была расценена как «определенная», у 4 – «возможная», у 3 – «вероятная» и у 4 – условная (рис. 3). Нежелательные явления были зарегистрированы в 10 (25%) случаях в основной группе и 6 (30%) - в контрольной (рис. 3). В подавляющем большинстве нежелательные явления возникали вначале терапии, были связаны с приемом исследуемых препаратов, выраженность их была легкой, и коррекция лечения не требовалась. Возможно, эти НЯ были связаны с погрешностью в диете, употреблению жироодержащей пищи. Лишь одно НЯ в группе оригинального орлистата послужило причиной выхода пациента из исследования: диарея и метеоризм средней степени тяжести, потребовавшие отмены препарата. В 2-х случаях потребовалось назначение дополнительной терапии для лечения НЯ: обострение цистита у одного пациента и обострение геморроя у другого.

Обсуждение

Попытки создать эффективное и безопасное лекарство для снижения веса продолжаются уже много лет. С этой целью используются препараты с разнообразными механизмами действия. Однако лишь немногие из них сохранили свою значимость на сегодняшний день: значительное количество лекарственных препаратов отзвано с рынка из-за высокой частоты развития побочных эффектов.

Орлистат – мощный ингибитор желудочной и панкреатической липазы, отвечающей за превращение пищевых триглицеридов в свободные жирные кислоты, которые затем всасываются из кишечника. Препарат представляет собой в высокой степени липофильное, гидрогенизированное производное липостатина, природного продукта *Streptomyces toxytricini*. Процесс фармакодинамического взаимодействия препарата с

Таблица 2. Изменения основных параметров гемодинамики и липидного обмена в изучаемых группах

Параметр	Основная группа		Контрольная группа	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
САД, мм рт.ст.	127,8±9,9	125,3±8,2	125,7±10,2	122,6±9,8
ДАД, мм рт.ст.	80,6±5,3	79,4±6,7	79,1±7,2	79,2±8,6
ЧСС, уд/мин	71,4±8,1	72,0±6,9	72,9±8,4	73,3±9,0
ОХС, ммоль/л	5,59	5,11***	5,86	5,28***
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8	3,4**	4,1	3,48**

** $p<0,01$, *** $p<0,001$ по сравнению с исходным значением в той же группе

САД – системическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

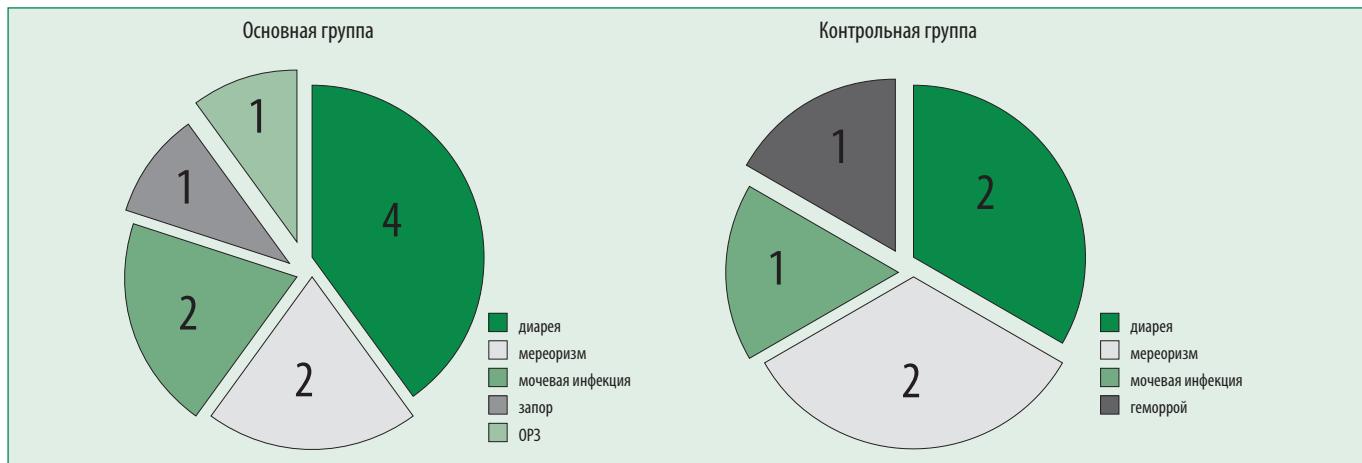


Рисунок 3. Нежелательные явления в исследуемых группах

ферментами достаточно сложный. Он зависит от времени и концентрации препарата, и, возможно, является функционально необратимым (в экспериментах *in vitro* 50% реактивации ферментов отмечается через 24 часа). Орлистат не оказывает какого-либо действия на фосфолипазу А2 или амилазу, а также обладает практически незначимым влиянием на трипсин. Он не взаимодействует с сывороточными липазами из-за низкой абсорбции и исключительно местного действия в кишечнике [3].

Блокада липаз орлистатом имеет несколько последствий, включая подавление всасывания пищевых триглицеридов, снижение растворимости пищевого холестерина за счет снижения концентраций свободных жирных кислот и их высвобождения для образования мицелл. Не всосавшиеся триглицериды и холестерин выводятся с калом. И, наконец, в некоторой степени происходит подавление гидролиза эфиров витаминов с последующим уменьшением всасывания жирорастворимых витаминов. Это происходит из-за блокады орлистатом еще одного фермента – карбоксил-эфирной липазы [8].

12-недельное применение сравниваемых препаратов не оказалось какого-либо значимого негативного влияния на показатели периферической крови, биохимические показатели, характеризующие функциональное

состояние печени и почек, и не отразилось на показателях клинического анализа мочи.

В ходе проведенного исследования показана сопоставимость клинической эффективности оригинального и воспроизведенного препарата орлистата 120 мг в комплексной терапии для снижения массы тела у пациентов с алиментарным ожирением. Полученные результаты позволяют утверждать, что по эффективности (снижение массы тела, индекса массы тела, окружности талии), субъективной оценки эффективности терапии больным и врачом и безопасности (количеству и тяжести НЯ, динамике лабораторных показателей, а также по субъективной оценке переносимости терапии больным и врачом) воспроизведенный препарат орлистата (Орликсен) терапевтически эквивалентен зарегистрированному в РФ оригинальному препарату орлистата (Ксеникал).

Заключение

Дженерик орлистата в форме капсул по 120 мг клинически эквивалентен оригинальному препарату по эффективности и безопасности при применении в комплексной терапии пациентов с ожирением.

Конфликт интересов. Исследование проведено на средства по выделенному гранту компанией ООО «Атолл».

Литература

- WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, 3-5 June, 1997). Geneva: WHO; 1997.
- Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Updated January 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/>. Checked by 20.02.2016.
- Butrova SA. Treatment of obesity. In: Melnichenko GA, eds. "Obesity". Moscow: MIA; 2004: 378-407. In Russian (Бутрова С.А. Терапия ожирения. В: Мельниченко Г.А., ред. «Ожирение». М.: МИА; 2004: 378-407).
- Mancini M. C., Halpern A. Orlistat in the prevention of diabetes in the obese patient. Vascular Health and Risk Management 2008;4(2): 352-36.
- Kutishenko NP, Martsevich SY, Vashurina IV. What is the therapeutic equivalent (generic) and how to prove it. Ration Pharmacother Cardiol 2011; 7 (2): 241-5. In Russian (Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурин И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность (дженерика) и как ее доказать. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 7(2): 241-5).
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Gaisenak OV, Tripkosh SG. The original drugs and generic drugs: an analysis of efficacy and safety with the help of well-controlled studies with the use of a register by the example of amlodipine. Kardiologiya 2013; 5: 83-6. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гайсенок О.В., Трипкож С.Г. Оригинальные препараты и дженерики: анализ эффективности и безопасности с помощью контролируемых исследований и с использованием регистра на примере амлодипина. Кардиология 2013; 5: 83-6).
- Oganov RG, eds. Good clinical practice with the basics of evidence-based medicine. Tutorial. Moscow: Silitseya-Polygraph; 2011. In Russian (Оганов Р.Г., ред. Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины. Учебное пособие. М.: Силицея-Полиграф; 2011).
- Guercioli R, Pace O, Zhi J. The effect of orlistat (Xenical) on systemic lipase activities. Poster presented at the North American Association (or the Study of Obesity (NAASO) Annual Congress, Cancun, November 1997. Obesity Res 1997; 5(suppl 1): Abstract P52.