

Опыт применения препарата Орсотен (орлистат) у больных ожирением

Г.А. Мельниченко, К.А. Комшилова, М.А. Берковская

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. В настоящее время эпидемия избыточного веса и ожирения является одной из наиболее острых проблем здравоохранения во всем мире. Для повышения эффективности терапии ожирения часто используется фармакотерапия, в том числе орлистат, являющийся длительно действующим ингибитором желудочной и панкреатической липаз, снижающий расщепление и последующее всасывание жиров пищи. До настоящего времени единственным препаратом орлистата являлся Ксеникал («Ф. Хоффман Ля Рош Лтд.», Швейцария). В 2009 году в России зарегистрирован препарат Орсотен («KRKA», Словения), являющийся первым дженериком орлистата. В статье показаны результаты исследования, проведенного с целью изучения клинической эквивалентности, эффективности и безопасности препарата орлистата Орсотен в сравнении с орлистатом Ксеникал у пациентов с ожирением. **Ключевые слова:** ожирение, орлистат, Ксеникал, Орсотен.

Resume. At present, the epidemic of overweight and obesity is one of the most pressing public health problems worldwide. To increase the effectiveness of obesity therapy is often used pharmacotherapy, including orlistat, which is a long-acting inhibitor of gastric and pancreatic lipases that reduces splitting and subsequent absorption of fat food. So far, the only drug orlistat, Xenical was (F. Hoffman La Roche Ltd, Switzerland). In 2009, Russia registered drug Orsotene (KRKA, Slovenia), which is the first generic drug orlistat. The article shows the results of a study conducted to examine the clinical equivalence, efficacy and safety of the drug orlistat Orsotene compared with Xenical orlistat in obese patients. **Key words:** obesity, orlistat, Orsotene, Xenical.

В настоящее время эпидемия избыточного веса и ожирения является одной из наиболее острых проблем здравоохранения во всем мире. По данным Глобальной базы данных индекса массы тела (Global Database on Body Mass Index), доступной на сайте ВОЗ, распространенность избыточной массы тела ($ИМТ \geq 25$) у взрослых в развитых странах мира составляет: от 23,2% – в Японии, до 66,3% – в США, а в развивающихся странах: от 13,4% – в Индонезии, до 72,5% – в Саудовской Аравии. Распространенность ожирения ($ИМТ \geq 30$) среди взрослого населения колеблется: в развитых странах – от 2,4% в Республике Корея, до 32,2% – в США, в развивающихся странах: от 2,4% – в Индонезии, до 35,6% – в Саудовской Аравии [5]. Избыточное накопление жира, в особенности висцерального, является составной частью общего кардиометаболического риска, увеличивающего вероятность развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2), лидирующих среди причин смертности во многих странах мира. Помимо неблагоприятных последствий для здоровья, также имеют значение экономические затраты, связанные с ожирением, составляющие от 2 до 7% общих затрат на здравоохранение [5].

Учитывая вышесказанное, чрезвычайно важным является эффективное лечение ожирения и, несомненно, снижение заболеваемости и смертности от ССЗ, СД2 и их осложнений. Мероприятия, направленные на снижение массы тела, и особенно массы висцерального жира, оказывают благоприятное влияние на боль-

шинство метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Даже умеренное снижение массы тела на 5–10% от исходной уже сопровождается выраженным уменьшением частоты сопутствующих заболеваний.

Поскольку основными причинами ожирения являются избыточная калорийность пищи в совокупности с малоподвижным образом жизни, основу лечения должно составлять сбалансированное питание с потреблением жира не более 25–30% от суточной калорийности в сочетании с расширением аэробных физических нагрузок. Для повышения эффективности терапии ожирения используется фармакотерапия. При наличии висцерального ожирения медикаментозная терапия может быть назначена уже при $ИМТ \geq 27$. Важно отметить, что фармакотерапия ожирения не используется в качестве монотерапии, а эффективна лишь в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни.

Орлистат (тетрагидролипстин) – мощный, специфический, длительно действующий ингибитор желудочной и панкреатической липаз, снижающий расщепление и последующее всасывание жиров пищи примерно на 30% [6]. Одновременно препарат уменьшает количество моноглицеридов и свободных жирных кислот в просвете кишечника, что в свою очередь снижает растворимость и всасывание холестерина и способствует снижению его уровня в плазме крови [7]. Орлистат обладает высокой селективностью в отношении ферментов желудочно-кишечного тракта,

не оказывая влияния на всасывание углеводов, белков и фосфолипидов [3]. Важным преимуществом препарата является его периферическое действие только в пределах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и отсутствие системных эффектов.

Орлистат используется в фармакотерапии ожирения уже более десяти лет. Результаты проведенных в мире многочисленных плацебо-контролируемых исследований подтверждают не только его эффективность в отношении снижения массы тела, но и его положительное влияние на уровень липидов крови. Показано, что применение орлистата в течение года в комплексе с модификацией образа жизни (рациональное питание, физические нагрузки) позволяет добиться клинически значимого снижения массы тела $\geq 5\%$ у 35–65% пациентов и $\geq 10\%$ – у 29–39% пациентов.

До настоящего времени единственным препаратом орлистата являлся Ксеникал («Ф. Хоффман Ля Рош Лтд.», Швейцария). В 2009 году в России зарегистрирован препарат Орсотен («KRKA», Словения), являющийся первым дженериком орлистата.

Известно, что дженерики (англ. – Generic) – это лекарственные препараты с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью с оригиналом, но не обладающие патентной защитой.

Настоящее исследование было проведено с целью изучения клинической эквивалентности, эффективности и безопасности препарата орлистата Орсотен в сравнении с орлистатом Ксеникал у пациентов с ожирением.

Цели исследования

Первичной целью исследования являлось доказательство клинической эквивалентности и эффективности орлистата Орсотен в сравнении с орлистатом Ксеникал в отношении снижения массы тела (МТ) у больных ожирением.

Вторичная цель исследования – оценка клинической эквивалентности и эффективности препаратов орлистата в отношении: изменения индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), биохимических и гематологических показателей, параметров артериального давления, а также оценка безопасности препаратов в отношении частоты возникновения и типа нежелательных явлений.

Материалы и методы исследования

Открытое, многоцентровое, рандомизированное, сравнительное, контролируемое исследование клинической эквивалентности, эффективности и безопасности препарата орлистата Орсотен в сравнении с орлистатом Ксеникал у пациентов с ожирением проводилось на базах пяти исследовательских центров (ФГУ Эндокринологический научный центр, г. Москва; ГУ ГКБ № 67, г. Москва; ГУ ГКБ № 63, г. Москва; ФГУ ГКБ № 68, г. Москва; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росздрава, г. Санкт-Петербург). В исследование были включены 169 пациентов, успешно прошедших период скрининга и соответствовавших всем крите-

риям включения: мужчины и женщины с ожирением (ИМТ ≥ 30) в возрасте старше 18 лет, подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения включали: наличие в анамнезе инфаркта миокарда, аортокоронарного шунтирования или коронарной ангиопластики; острого коронарного синдрома или цереброваскулярного события менее чем за три месяца до скринингового визита; неконтролируемую артериальную гипертензию; хронические периферические отеки; желудочно-кишечные заболевания (язвенную болезнь, синдром мальабсорбции, панкреатит, цирроз печени, гепатит, желчно-каменную болезнь, диарею, хронические запоры); оперативные вмешательства на желудке с целью снижения веса; снижение массы тела более чем на 4 кг за последние три месяца; нарушения пищевого поведения (булимия, анорексия); почечную недостаточность; алкоголизм; наркотическую зависимость; эндокринные заболевания, кроме компенсированных СД2 и гипотиреоза; тяжелые соматические заболевания (онкологические, тяжелые хронические и психические заболевания); гиперчувствительность к лекарственным препаратам или другие аллергические заболевания; клинически значимые отклонения лабораторных параметров (АЛТ, АСТ, гамма ГТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, натрия, калия, билирубина, гематологических показателей); беременность и период лактации; прием препаратов для коррекции ожирения менее чем за 30 дней до включения в исследование.

Эффективность препаратов орлистата при их сравнении оценивалась на основании следующих **параметров эффективности**:

- первичные параметры эффективности включали изменение МТ в конце периода терапии по сравнению с исходной;
- вторичные параметры эффективности, подтверждающие клиническую равнозначность препаратов орлистата, включали следующие параметры: изменение массы тела (%), ОТ, ИМТ в конце терапии по сравнению с исходными; количество пациентов (%) со снижением массы тела на 5% и более и 10% и более в конце лечения.

Дополнительно оценивалась динамика изменения лабораторных показателей в конце лечения: общего холестерина (ОХ), ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицеридов (ТГ), глюкозы, АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма ГТ, креатинина, мочевины, натрия, калия, билирубина, а также показателей общего анализа крови (уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита).

Оценка безопасности препарата учитывала частоту возникновения и тип неблагоприятных явлений, а также клинически значимые отклонения по лабораторным параметрам.

Дизайн исследования

Перед началом лечения был проведен скрининг (две недели), направленный на регистрацию соответствия пациентов всем критериям включения / исключения. Далее пациенты, соответствующие всем критериям, рандомизированы на две сопоставимые группы.

Таблица 1

Исходные характеристики РР-популяции пациентов

	Основная группа N=77	Контрольная группа N=74	Значение р
Мужчины	7 (9,1%)	12 (16,2%)	0,1869
Женщины	70 (90,9%)	62 (83,8%)	
Возраст (годы)	41,1±11,6	39,6±10,6	0,4042
Масса тела, кг	97,7±16,2	101,9±19,1	0,1495
Рост (м)	1,65±0,07	1,66±0,08	0,1068
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	35,6±5,0	37,1±5,9	0,1320
Окружность талии (см)	104,7±14,5	105,8±15,2	0,6756

Пациентам первой группы назначался препарат орлистат Орсотен, второй группы — орлистат Ксеникал в дозе 120 мг по одной капсуле три раза в день непосредственно перед приемом пищи в сочетании с гипокалорийным питанием и содержанием жиров в пище не более 30% от суточной калорийности. Терапия в обеих группах проводилась в течение 12 недель исследования. Рекомендуемая пациентам суточная калорийность определялась по основному обмену, рассчитанному по формуле Харриса-Бенедикта (Harris-Benedict) [1]. В течение периода лечения совершались контрольные визиты с целью проверки параметров эффективности и безопасности, а также оценки комплаентности.

Всем пациентам исходно и на последующих визитах проводилась оценка антропометрических, гемодинамических и лабораторных параметров.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием метода дисперсионного анализа (ANCOVA). Внутригрупповые и межгрупповые различия для непрерывных количественных признаков были протестированы с использованием парного t-критерия и, в случае ненормального распределения, непараметрического критерия Манна-Уитни и рангового теста Вилкоксона (Wilcoxon). Сравнение групп по эффективности снижения МТ, а также анализ безопасности были проведены при помощи теста χ^2 -квадрат или точного критерия Фишера.

Результаты исследования

Из 169 пациентов, включенных в исследование, программу лечения завершили 160. Девять пациентов преждевременно выбыли из исследования по причине развития нежелательного явления (2), неявки на визит (3) и отказа от лечения (4). Причины выхода из исследования значимо не отличались между группами.

Из 169 пациентов 85 были randomизированы в основную группу принимающих орлистат Орсотен и 84 человека — в контрольную группу принимающих орлистат Ксеникал. Завершили исследование по 80 человек из каждой группы.

Анализ эффективности проводился по двум популяциям: ITT-популяция (включает всех randomизированных пациентов, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата) и РР-популяция (включает всех пациентов, закончивших исследование и не имевших значительных отступлений в соответствии с протоколом).

Таблица 2

Изменение массы тела при сравнении двух групп

Снижение массы тела	Основная группа N=84	Контрольная группа N=84	Значение р (сравнение двух групп)
Менее 5%	44 (52,4%)	41 (48,8%)	0,8023
От 5% до 10%	34 (40,5%)	38 (45,2%)	
Более 10%	6 (7,1%)	5 (5,9%)	

В ITT-популяцию вошли 168 человек: 84 из основной группы и 84 из контрольной. Один пациент из 169 randomизированных не получал препарат в активную фазу лечения и был исключен из ITT-анализа.

РР-популяцию составили 151 человек: 77 пациентов основной и 74 контрольной группы. Из 160 пациентов, завершивших исследование, девять были исключены из РР-популяции вследствие нарушений протокола исследования и плохой приверженности лечению.

В составе ITT-популяции было 86,9% женщин и 13,1% мужчин в возрасте от 19 до 70 лет (средний возраст — 40,4), рост — 1,48–1,87 м (средний рост — 1,65 м), масса тела — 68,3–173 кг (средняя МТ — 100,0 кг), ИМТ — 30–54,6 $\text{кг}/\text{м}^2$ (средний ИМТ — 36,4), ОТ — 76–155 см (средний ОТ — 105,4 см).

В составе РР-популяции было 87,4% женщин и 12,6% мужчин в возрасте от 19 до 70 лет (средний возраст — 40,3), рост — 1,48–1,87 м (средний рост — 1,65 м), масса тела — 68,3–173 кг (средняя МТ — 99,8 кг), ИМТ — 30–54,6 $\text{кг}/\text{м}^2$ (средний ИМТ — 36,4 кг), ОТ — 76–155 см (средний ОТ — 105,2 см).

В обеих популяциях не отмечалось статистически значимых различий по данным показателям между двумя группами (табл. 1).

У 46,4% пациентов исследуемой группы и 52,4% контрольной из ITT-популяции и, соответственно, 46,7% и 51,4% из РР-популяции отмечено наличие в анамнезе заболеваний, представленных в основном артериальной гипертензией и дислипидемией. Медикаментозную терапию по поводу ожирения (сибутрамин и орлистат) ранее получали 12 пациентов исследуемой группы и 16 контрольной из ITT-популяции. Сопутствующие медикаментозные препараты принимали 25% пациентов исследуемой группы и 26,2% контрольной из ITT-популяции и 23,4% и 25,7%, соответственно, из РР-популяции. Между группами не наблюдалось статистически значимых различий по данным анамнеза и предшествующей терапии по поводу ожирения или других сопутствующих заболеваний.

Комплаентность пациентов определялась посредством подсчета числа возвращенных капсул препарата на визитах и была достаточно высокой в ходе всего исследования, существенных различий между двумя группами не было.

По окончании исследования был проведен анализ эффективности в двух группах.

На фоне терапии препаратами орлистата через 12 недель отмечалась положительная динамика со стороны массы тела. В РР-популяции среднее снижение МТ составило 5,56 кг для обоих препаратов, в ITT-популяции МТ снизилась в среднем на 5,38 кг в исследуе-

Таблица 3

Динамика антропометрических показателей

Параметр	Исходно		4 недели терапии		8 недель терапии		12 недель терапии	
	0	X	0	X	0	X	0	X
МТ (кг)	98,5±16,4	103,3±20,4	94,6±16,0	99,8±19,4	93,5±15,6	98,4±19,3	92,4±15,5	97,0±18,7
ОТ (см)	105,2±14,4	107,0±15,9	102,1±14,2	104,3±15,5	101,5±14,4	102,7±15,7	100,1±14,2	101,3±15,4
ИМТ (кг/м ²)	36,0±5,2	37,5±6,3	34,6±5,0	36,2±6,0	34,2±5,0	35,8±5,9	33,7±4,9	35,4±5,8

(О – Орсотен, X – Ксеникал)

мои группе и на 5,26 кг в контрольной. Изменения МТ в обеих группах по сравнению с исходным значением были статистически значимы ($p<0,0001$) (рис. 1).

Среднее изменение массы тела (%) от исходного значения к концу исследования составило 5,4% в исследуемой группе и 5,2% в контрольной группе; количество пациентов, потерявшим не менее 5% МТ составило 47,6% и 51,2%; не менее 10% МТ – 7,1% и 5,9% пациентов соответственно (табл. 2).

Окружность талии в конце исследования уменьшилась в среднем на 4,55 см в исследуемой группе и на 5 см в контрольной группе. Среднее изменение ИМТ по сравнению с исходным уровнем к концу лечения составило -1,97 у пациентов, получавших исследуемый препарат, и -2,04 в контрольной группе. Изменения МТ, ОТ и ИМТ в двух группах были статистически значимы ($p<0,0001$).

Динамика антропометрических показателей представлена в таблице 3.

При проведении анализа безопасности у всех пациентов, принявших хотя бы одну дозу препарата, не выявлено статистически значимых различий в двух группах по частоте, тяжести и исходам нежелательных реакций (НР). Всего во время лечения зарегистрировано 187 НР у 85 пациентов: 87 НР – у 41 пациента основной группы и 100 НР – у 44 пациентов контрольной группы. Большинство НР возникало в первые три недели активного лечения. К легким НР было отнесено 128 побочных реакций, оставшиеся 58 НР были расценены как побочные реакции средней степени тяжести. Не было ни одной тяжелой НР. При анализе частоты возникновения НР 18 из них были постоянными (6 в исследуемой группе и 12 в контрольной группе), 113 НР – периодическими (59 в исследуемой группе и 54 в контрольной группе), 55 НР возникали однократно (22 в исследуемой группе и 33 в контрольной группе). 108 НР не разрешились во время исследования, в то время как без лечения разрешилось 76 НР.

Наиболее частыми НР были проявления со стороны ЖКТ: 169 НР (78 – в исследуемой группе и 91 – в контрольной). Самыми распространенным НР были: жидкий / масляный стул, настойчивые позывы к дефекации и метеоризм с отхождением газов. Статистически значимых различий между группами по частоте возникновения, распространенности, тяжести и исходу НР со стороны ЖКТ отмечено не было. У 36 пациентов (42,9%) исследуемой группы и у 39 пациентов контрольной (46,4%) отмечалась по меньшей мере одна НР со стороны ЖКТ. При анализе частоты возникновения НР со стороны ЖКТ у 18 пациентов они были постоянными, у 100 – периодическими и у 50 наблюдались

однократно. Большинство НР со стороны ЖКТ возникало в первые три недели от начала лечения. Всего отмечалось 124 легких НР (58 – в исследуемой группе и 66 – в контрольной группе) и 44 НР средней степени тяжести (19 – в исследуемой группе и 25 – в контрольной группе). Во время исследования не произошло разрешения 90 НР, в то время как без лечения разрешились 76 НР.

Сравнительный анализ каждого типа НР выявил отсутствие существенных различий между исследуемым и контрольным препаратами (табл. 4).

Ни один пациент не был исключен из исследования вследствие клинически значимых НР. Два пациента были исключены в связи с НР, не связанными с приемом исследуемых препаратов, по одному из каждой группы: остановка сердца во время стоматологической операции и развитие кишечной непроходимости. НР, которые привели к отмене препарата, зарегистрированы не были.

Оценка лабораторных показателей

Проведена оценка изменения лабораторных показателей от исходного уровня в двух группах. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по средним значениям следующих лабораторных показателей: количеству лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, уровню гемоглобина, гематокрита, калия, мочевины, АСТ, билирубина, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП и ТГ. В обеих группах среднее изменение

Таблица 4

Распределение нежелательных реакций со стороны ЖКТ по типу

	Основная группа (0) N=84	Контрольная группа (X) N=84	Всего 168
Общее количество НР	87	100	187
Пациенты с НР	41 (48,8%)	44 (52,4%)	85 (50,6%)
Жирный / масляный стул	15 (17,8%)	18 (21,4%)	33 (19,6%)
Настойчивые позывы к дефекации	13 (15,5%)	13 (15,5%)	26 (15,5%)
Метеоризм с отхождением газов	11 (13,1%)	10 (11,9%)	21 (12,5%)
Жидкий стул	9 (10,7%)	10 (11,9%)	19 (11,3%)
Масляный стул	9 (10,7%)	9 (10,7%)	18 (10,7%)
Метеоризм	6 (7,1%)	6 (7,1%)	12 (7,1%)
Учащение дефекации	2 (2,4%)	9 (10,7%)	11 (6,5%)
Боль в животе	3 (3,6%)	6 (8,3%)	9 (5,3%)
Мягкий стул	4 (4,8%)	4 (4,8%)	8 (4,8%)
Масляная дефекация	5 (5,9%)	1 (1,2%)	6 (3,6%)
Недержание кала	0 (0%)	3 (3,6%)	3 (1,8%)
Боль в прямой кишке	1 (1,2%)	2 (2,4%)	3 (1,8%)

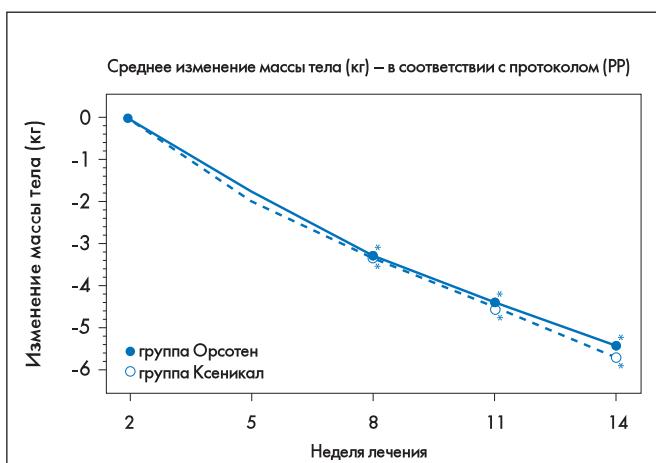


Рис. 1. Изменение массы тела за период исследования (PP-популяция)

значений от исходного уровня было статистически сравнимым между группами.

Отмечалось статистически незначимое увеличение концентрации глюкозы, АЛТ, ГГТ и ЩФ в сыворотке крови.

В основной группе была выявлена тенденция к снижению уровня общего холестерина на 0,02 ммоль/л в сыворотке крови. В контрольной группе отмечалось статистически значимое снижение уровня общего холестерина в среднем на 0,32 ммоль/л ($p<0,05$) и ХС-ЛПНП – на 0,25 ммоль/л ($p=0,0141$).

Изменения гемодинамических показателей

Проведена оценка изменения гемодинамических параметров. Среднее снижение систолического АД за время лечения составило 0,6 мм рт.ст. в основной группе и -1,8 мм рт.ст. в контрольной группе. Среднее снижение диастолического АД за время лечения составило 1,4 мм рт.ст. в основной группе и -3,0 мм рт.ст.

в контрольной группе. Изменения были статистически значимыми в обеих группах ($p=0,0423$ и $p<0,0001$ соответственно). Значимых изменений частоты сердечных сокращений ни в одной из групп выявлено не было.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что препараты орлистиата Орсотен («KRKA», Словения) и Ксеникал («Ф. Хоффман Ля Рош Лтд.», Швейцария) клинически эквивалентны и эффективны в отношении снижения массы тела у больных ожирением. Статистически значимых различий по вторичным параметрам эффективности в отношении уменьшения окружности талии, индекса массы тела, параметров артериального давления между препаратами орлистиата не выявлено. Также доказано, что препараты орлистиата Орсотен и Ксеникал эквивалентны в отношении их безопасности.

В данном исследовании терапия препаратами орлистиата у лиц с ожирением позволила большинству пациентов (47,6% исследуемой и 51,2% контрольной группы) добиться клинически значимого снижения массы тела ($\geq 5\%$) уже после 12 недель лечения. При этом 7,1% пациентов из исследуемой группы и 5,9% из контрольной удалось снизить массу тела более чем на 10% от исходной.

Таким образом, полученные нами результаты еще раз доказывают клиническую эффективность орлистиата и согласуются с данными ранее проведенных многочисленных исследований. Применение препаратов орлистиата у пациентов с ожирением приводит к значимому снижению массы тела и окружности талии, что благоприятно отразится на факторах риска развития ССЗ и СД2 и существенно улучшит качество и прогноз жизни.

Л и т е р а т у р а

1. Внутренние болезни по Т.Р. Харрисону под редакцией Э. Фаучи, И. Иссельбахера, Ю. Браунальда, Дж. Уилсона, Дж. Мартина, Дж. Каспара, С. Хаузера, Дж. Лонго. Изд-во «Практика», Москва, 2002; часть 5, глава 72: С. 530.
2. Goldstein D.J. Beneficial health effects of modest weight loss // Int. J. Obesity. 1992; 16: Р. 397–415.
3. Guerciolini R. Mode of action of orlistat // Int. J. Obesity. 1997; 21 (suppl 3): S. 12–23.
4. Jarl S. Torgeson. Preventing Diabetes in the Obese: The XENDOS Study and Its Context // Br. J. Diabetes Vasc. Dis., 2004, 4 (1): Р. 22–7.
5. Low S., Chin M.C., Deurenberg-Yap M. Review on epidemic of obesity // Ann. Acad. Med. Singapore. 2009, Jan.; 38(1): Р. 57–9.
6. Zhi J., Melia A.T., Eggers H., et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers // J. Clin. Pharmacol. 1995; 35: Р. 1103–8.
7. Zhi J., Melia A.T., 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: Р. 82–5.

Мельниченко Г.А.

директор Института клинической эндокринологии, д.м.н., член-корр. РАМН,
профессор
Тел.: 8-495-500-00-96

E-mail: meinich@endocrincentr.ru

Комшилова К.А.

научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения,
ФГУ Эндокринологический научный центр

Тел.: 8-495-668-20-73

E-mail: komshilovaksenia@rambler.ru

Берковская М.А.

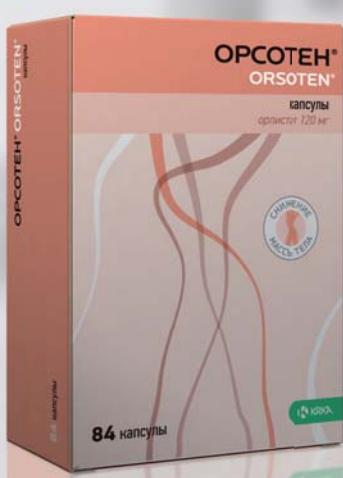
аспирант отделения терапии с группой ожирения,
ФГУ Эндокринологический научный центр
Тел.: 8-495-124-47-31
E-mail: abaita@rambler.ru

ОРСОТЕН®

Ничего лишнего!



Реклама



**ОТКРЫТИЕ
ВАШИХ НОВЫХ ФОРМ!**



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы: ООО "КРКА ФАРМА"

125212, г. Москва, Головинское ш., д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

KRKA

Для заметок

Для заметок