

А.С. Ларин, д. мед. н., профессор, директор Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **С.М. Ткач**, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник; **А.В. Пидяев**, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Медикаментозное лечение ожирения: прошлое, настоящее и будущее

Катастрофический рост распространенности ожирения в обществе свидетельствует о том, что с начала 80-х годов оно начало приобретать характер глобальной эпидемии. По оценкам специалистов, в настоящее время во всем мире около 1,6 млрд жителей имеют избыточную массу тела (индекс массы тела – ИМТ >25 кг/м²). За последние 40 лет (1975-2014) количество людей, страдающих ожирением, выросло со 105 до 641 млн человек, причем доля тучных мужчин за это время утроилась, а женщин – удвоилась. Согласно выводам исследователей число людей в мире, страдающих от ожирения, превысило число жителей планеты, которые имеют недостаток массы тела. Стоимость расходов на ожирение и связанные с ним проблемы очень велики. В настоящее время только прямые расходы на ожирение в США превышают 100 млрд долларов. К сожалению, прогнозы на будущее пока неутешительны. Если сейчас в целом по всему миру около 36% людей имеют избыточную массу тела, а 23% населения нашей планеты страдают от ожирения, то ожидается, что в ближайшие два десятилетия число больных с избыточной массой тела увеличится еще в 2 раза. Согласно эпидемиологическим прогнозам к 2025 г. избыточной массой тела и ожирением будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. В связи с такими неутешительными данными ожирение признано ВОЗ новой неинфекционной пандемией XXI века [19, 22].

У миллионов людей ожирение повышает риск серьезных медицинских проблем, таких как сахарный диабет (СД) 2 типа, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), мышечно-скелетные расстройства, расстройства сна (синдром апноэ во сне), некоторые формы рака. Ожирение четко ассоциируется с повышением риска общей смертности (вследствие всех причин) [25].

На сегодняшний день лечение ожирения включает несколько методов, объем которых зависит от выраженности избыточной массы тела: диетотерапию, режим физической активности, поведенческую терапию, назначение фармакологических препаратов (анорексигенного действия, блокаторы гидролиза и всасывания жиров и др.) и хирургические методы лечения. Вне зависимости от того, какой способ лечения выбран, все они направлены на то, чтобы помочь пациенту потреблять меньше калорий и увеличить его физическую активность с целью достижения оптимального состояния сердечно-сосудистой системы и контроля массы тела на протяжении длительного времени. Фармакотерапия рекомендована людям с ИМТ ≥ 30 (или при ИМТ = 27 с осложнениями), которые не в состоянии уменьшить массу тела только с помощью изменения образа жизни [5, 25].

Ниже в историческом плане рассмотрены основные медикаменты, которые в разное время применялись для лечения ожирения. Условно выделено 5 основных этапов применения различных препаратов: период до 1892 г., когда для лечения ожирения впервые были использованы тиреоидные гормоны; период с 1892 по 1940 г., когда были завершены клинические исследования амфетамина; период с 1940 по 1973 г., когда FDA впервые был утвержден фенфлурамин; период с 1973 по 1996 г., когда был открыт лептин и фенфлурамин был отозван с фармацевтического рынка; и, наконец, период с 1996 г. по настоящее время.

Препараты, применявшиеся до 1892 г.

Ожирение известно с древних времен, а монографии, в которых оно описано более подробно, берут начало, начиная с 18-го столетия. Использование медикаментов для лечения ожирения также имеет долгую историю, которая включает в себя использование «слабительных» и рвотных средств для увеличения потери «продуктов питания» через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В один из наиболее широко применяемых медицинских трактатов 17-18 столетий входили такие средства для лечения ожирения, как табак, уксус, алоэ, корица, микстура из ревеня, слабительные микстуры, включавшие в разных сочетаниях тартар, корицу, имбирь, чеснок, лук-порей, семена руты и сахар [5].

Препараты, применявшиеся в период с 1892 по 1940 г.

В этот период применялись три основные группы препаратов – тиреоидные гормоны, динитрофенол и амфетамин.

Тиреоидные гормоны. У пациентов с гипотиреозом наблюдался набор массы тела по эндокринному типу, который хорошо поддавался лечению с помощью тиреоидного экстракта. Этот клинический эффект дал повод использовать тиреоидный экстракт для лечения ожирения у пациентов без гипотиреоза (впервые применено в 1892 г.). Хотя этот гормональный препарат

имел последующие взлеты и падения в плане назначений, но до настоящего времени продолжает служить моделью препарата, который повышает метаболизм и расход энергии. Клиническое применение трийодтиронина, тироксина и тиреоидного экстракта было популярно, потому что провоцировало быструю потерю массы тела. К сожалению, этот эффект наблюдался в основном за счет снижения объема мышечной ткани, а не жировой [5].

Динитрофенол некоторое время использовался в лечении ожирения после того, как была отмечена потеря массы тела у работников заводов, на которых производился этот продукт, хотя это официально не было исследовано и ранее нигде не упоминалось [7].

Амфетамин был синтезирован в 1887 г. Поскольку препарат стимулировал бодрствование, эта его способность использовалась в лечении нарколепсии – состоянии повышенной сонливости. В 1937 г. в работах Nathanson было отмечено, что у 10 из 40 пациентов с нарколепсией отмечалось значительное снижение аппетита и потеря массы тела (на 3,2-9 кг) [24]. Одними из первых клинических исследований амфетамина как препарата, снижающего массу тела, были работы Lesses и Myerson. В исследовании принимали участие 17 пациентов с ожирением, которые находились на гипокалорийной диете (1400 кКал/сут) и принимали препарат в течение 2 недель. На протяжении времени, пока формировалась амфетаминная зависимость, пациенты теряли в среднем 0,66 кг/неделю [23]. Было установлено, что амфетамин увеличивает концентрацию норэпинефрина и допамина в головном мозгу, причем норэпинефрин снижал аппетит, а допамин ассоциировался с развитием наркотической зависимости.

Препараты, применявшиеся между 1940 и 1973 гг.

К сожалению, после 2-й Мировой войны амфетамин и его производное метамфетамин из-за развития наркотической зависимости стали уличными наркотиками, что привело к поискам более безопасных альтернативных средств, которые подавляли голод, но не имели таких побочных эффектов. Для этого химиками-органиками были синтезированы три различные группы новых химических соединений.

Первая группа – подобные амфетамину симпатомиметики, которые уменьшали потребление пищи, но имели меньший или значительно меньший потенциал в плане развития зависимости, возможно, из-за преимущественного выделения норэпинефрина, а не допамина в головном мозге.

Вторая группа веществ – трициклические ингибиторы обратного захвата норэпинефрина, которые стали важной группой препаратов для лечения депрессии, но одновременно вызывали и снижение аппетита.

Третью группу препаратов представил **фенфлурамин**, способствующий высвобождению серотонина и частично блокирующий его обратный захват в нервных окончаниях. По своему действию фенфлурамин был схож с амфетамин, но не вызывал лекарственной зависимости. Синтез фенфлурамина дал абсолютно новый виток в развитии серотонинергических веществ как препаратов для лечения ожирения, хотя это и было ассоциировано с редкими случаями первичной легочной гипертензии [5, 25].



А.С. Ларин

С.М. Ткач



А.В. Пидяев



Препараты, применявшиеся между 1973 и 1996 гг.

В этот период были синтезированы дексфенфлурамин и эфедрин. **Дексфенфлурамин** – правовращающий изомер фенфлурамина, который также способен снижать аппетит и способствовать похудению. Двойное слепое рандомизированное мультицентрическое клиническое исследование Guy-Grand и соавт. в 1989 г., которое длилось в течение года, показало эффективность дексфенфлурамина в лечении ожирения, вследствие чего его применение было утверждено в 1996 г. FDA США [8]. К сожалению, в дальнейшем выяснилось, что этот препарат был кардиотоксичным и повышал риск развития первичной легочной гипертензии, вследствие чего он был отозван с рынка в сентябре 1997 г. и запрещен для клинического применения [14].

Эфедрин – симпатомиметик, который использовался для лечения бронхиальной астмы, но также повышал термогенез и снижал аппетит в клинических исследованиях. Самостоятельно этот препарат имел слабовыраженное действие, а в сочетании с кофеином представлял собой эффективную комбинацию для снижения массы тела [3].

Комбинированная терапия. В клиническом исследовании комбинированной терапии для лечения ожирения Weintraub и соавт. показали, что комбинация серотонинергического препарата (**фенфлурамин**) с адренергическим препаратом (**фентермин**) показала лучшую динамику в снижении массы тела с меньшими побочными эффектами, чем при лечении каждым препаратом отдельно. Кроме того, при наблюдении за больными более 3 лет во многих случаях отмечалось более длительное сохранение эффекта снижения массы тела. Информация о существенной потере массы тела в результате комбинации двух одобренных FDA препаратов – фентермина и фенфлурамина, получивших название Fen/Phen, быстро распространилась по всей стране и стала чрезвычайно популярной, хотя данная комбинация еще не была утверждена FDA США. Впервые тучные американцы стали выигрывать борьбу с лишней массой, что ранее случалось крайне редко. К сожалению, последующие длительные наблюдения выявили непредвиденные неблагоприятные последствия комбинации фенфлурамина с фентермином. В июле 1997 г. у пациентов, принимающих Fen/Phen, были задокументированы первые случаи клапанной болезни сердца [8]. После срочного повторного обсуждения эффектов указанной комбинации FDA заявила, что более чем у 30% пациентов, принимающих Fen/Phen, развивались клапанные пороки сердца. В связи с этим 15 сентября 1997 г. комбинация фенфлурамина и фентермина (но не фентермин) была изъята из продаж во всем мире и запрещена для клинического применения [5, 14].

Комбинации эфедрина с кофеином или растительным кофеином стали второй эффективной и популярной комбинацией препаратов для снижения массы тела [3, 5]. В клинических исследованиях Astrup и соавт. была показана эффективность сочетания эфедрина и кофеина, а общественный энтузиазм в лечении растительными комбинациями, которые были доступны без рецепта, привел к их широкому распространению. В последующем

появились сообщения, свидетельствующие о повышении риска смерти при их применении, что привело к большому общественному скандалу и прекращению использования эфедрина для снижения массы тела. Эти два примера отзыва ранее зарегистрированных препаратов явились не первыми и не последними случаями, которые привели к запрещению препаратов для лечения ожирения после их длительного изучения (табл. 1).

Препараты, исследовавшиеся и/или применяющиеся после 1996 г.

Начиная с 1996 г. начался самый плодотворный период в исследовании препаратов для лечения ожирения. Сначала для клинического применения был утвержден дексфенфлурамин, а двумя годами позже в исследованиях на мышах с генетическим ожирением был идентифицирован лептин.

Лептин. Было установлено, что у животных и людей с ожирением, у которых отмечался недостаток этой молекулы, при лечении лептином наблюдалась реверсия ожирения. Механизм действия синтезирующегося в жировой ткани лептина заключается в передаче сигналов в ЦНС, контролирующей потребление пищи через рецепторы меланокортина, которые модулируются нейропептидом-У, меланоцитстимулирующим гормоном и меланин-концентрирующим гормоном [18].

К сожалению, препараты, которые были синтезированы на основе этих знаний, до сих пор не оправдали своих ожиданий. Так, в проведенных клинических исследованиях введение лептина людям с ожирением оказывало только незначительные эффекты на массу тела. Такой побочный эффект, как локальное раздражение в местах инъекций, ограничил использование препарата. В настоящее время лептин утвержден FDA США для лечения липодистрофий.

После 1996 г. при ожирении также изучалась эффективность нескольких препаратов — аналогов нейропептидов, но они, к сожалению, до конца не оправдали тех надежд, которые на них возлагали.

Антагонисты рецепторов нейропептида-У. Нейропептид-У — широко распространенный нейропептид, который действует на 5 рецепторов — У-1, У-2, У-4, У-5 и У-6. Он стимулирует аппетит, снижает расход энергии и повышает массу тела путем активации У-1 и У-5 рецепторов в гипоталамусе. Было проведено несколько клинических исследований селективного антагониста рецептора У-5. В одном из исследований наблюдалась существенная потеря массы тела, что доказало влияние антагониста рецептора У на регуляцию массы. К сожалению, второе исследование показало незначительный эффект, который был не достаточен для продолжения последующих исследований [10].

Аксоскин — модифицированная форма реснитчатого нейтрофильного фактора, которая действует посредством янус-киназной сигнальной системы, используя билептин. Он снижал аппетит у животных с недостатком лептина или лептиновых рецепторов, а в дозозависимом исследовании показал существенный клинический ответ со снижением массы тела на 3-5%. К сожалению, у 70% принимавших этот препарат, развивался иммунный ответ с высоким титром антител к препарату, что резко снижало его эффективность [5].

Холецистокинин (ХЦК) — пептид, который может оказывать влияние на ЖКТ и ЦНС. ХЦК снижает аппетит как у людей, так и у животных. Были разработаны и протестированы аналоги пептида, но никаких клинических данных опубликовано не было [16].

Пептид YY (РYY3-36) — другой кишечный пептид, который вырабатывается L-клетками. При его интраназальном применении потребление калорий во время приема пищи снижалось на 30% у 12 субъектов с ожирением и на 29% — у худых пациентов. В клинике пока не применяется [5].

Оксинтомодулин — кишечный пептид, схожий с РYY и ХЦК, вырабатывается в ЖКТ и может снижать аппетит. В исследовании здоровых волонтеров с ожирением и повышенной массой тела оксинтомодулин, который вводился подкожно, снижал массу тела на $2,3 \pm 0,4$ кг в сравнении с $0,5 \pm 0,5$ кг в контрольной группе в финале исследования. В клинике пока не применяется [25].

Антагонисты грелина. Грелин — гастроинтестинальный пептид, который стимулирует аппетит. В настоящее время проводятся исследования по изучению его эффективности при ожирении, однако клинических данных пока нет.

Таким образом, представленные выше нейропептиды продемонстрировали весьма скромные результаты, а физиологически важные пути контроля потребления пищи оказались далекими от реальной клинической практики и утверждения на их основе новых методов терапии ожирения.

Тем не менее в этот период было разработано и протестировано много других препаратов, в первую очередь, центрального действия, воздействующих на обмен серотонина и допамина, хотя только некоторые из них были утверждены для лечения ожирения.

Сибутрамин (Меридия) — центральный высокоселективный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина, и в меньшей степени допамина, приводящий к подавлению аппетита. Он снижает аппетит на 23% в течение 1-й недели, и на 26% — после двух недель применения, стимулируя тем самым потерю массы тела [15]. Сибутрамин также эффективен в предупреждении рецидива набора массы тела, как было показано в клиническом исследовании STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance), которое длилось 2 года [20]. Сибутрамин был одобрен FDA еще в 1997 г. и широко применялся во всем мире для лечения ожирения. Применение сибутрамина ограничивали его частые побочные эффекты, такие как сухость во рту, головная боль, запоры и инсомния. Кроме того, сибутрамин приводил к тахикардии и повышению АД, а также нес в себе риск серотонинового синдрома, если применялся вместе с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), триптанами и опиоидами. В качестве противопоказаний к применению сибутрамина рассматривались плохо контролируемая гипертензия, ишемическая болезнь сердца, аритмии, сердечная недостаточность, инсульт, эпилепсия, тяжелые заболевания почек и печени, применение ингибиторов МАО. Учитывая такой неблагоприятный спектр побочных эффектов и противопоказаний, а также данные последних исследований, свидетельствующих о том, что его применение повышает кардиоваскулярный риск, в частности, риск возникновения инфарктов миокарда и инсультов, FDA потребовала прекратить маркетинг сибутрамина [21]. Поэтому в октябре 2010 г. компания-производитель сибутрамина объявила о добровольном изъятии этого препарата с рынка США и в настоящее время по клиническим показаниям для лечения ожирения он больше не применяется. Ранее сибутрамин уже был отозван с рынков Европы и Канады.

Еще один препарат с таким же механизмом действия (тезофензин) принимал участие в 6-месячном

исследовании, также вызывал побочные действия на сердечно-сосудистую систему и поэтому не был рекомендован для клинического применения [15].

Флюоксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, был исследован для лечения ожирения, но рецидив набора массы тела на протяжении второго полугодия привел к прекращению дальнейшего тестирования препарата по этим показаниям [11]. В настоящее время широко применяется как антидепрессант.

Бупропион, другой антидепрессант и ингибитор обратного захвата норадреналина и допамина, в клинических исследованиях в дозах 300 и 400 мг/сут снижал массу тела на 6,2 и 7,2% соответственно [2]. В настоящее время входит в состав комбинированного препарата Contrave® (налтрексон/бупропион) для лечения ожирения.

Экопирам — антагонист первого и пятого допаминовых рецепторов, изучался для лечения кокаиновой зависимости. Он также находился в разработке в качестве препарата для лечения ожирения, но исследование было прекращено [5].

Топирамат — противоэпилептический препарат, при назначении которого отмечалась потеря массы тела на 3,9-7,3%. В 6-месячном плацебо-контролируемом дозозависимом исследовании наблюдались 385 человек, разделенных на 5 групп по дозировкам препарата — 64 мг/сут, 94 мг/сут, 192 мг/сут, 384 мг/сут и плацебо, при этом отмечалась дозозависимая потеря массы тела, хотя были и побочные эффекты в виде парестезий, сонливости, ухудшения концентрации внимания и памяти [5, 25]. В настоящее время применяется для лечения ожирения в виде комбинации фентермин/топирамат (Qsymia®).

Римонабант блокирует каннабиноидные рецепторы 1 типа, находящиеся почти во всех тканях организма, включая участки мозга, отвечающие за насыщение, адипоциты и ЖКТ. Каннабиноидные рецепторы начали исследовать после того, как было замечено, что марихуана и гашиш, содержащие тетрагидроканнабинол (основное психотропное вещество), повышают аппетит, особенно в отношении сладкого. Исследования показали, что римонабант, разработанный как блокатор этих рецепторов, уменьшал аппетит. На периферии он тормозил отложение жира и увеличивал выделение адипонектина, чем уменьшал проявления инсулинорезистентности. Эффективность римонабанта была достаточно высока — потеря массы тела на 8,6-8,8 кг по сравнению с плацебо (2,2-2,6 кг) по результатам трех масштабных исследований, проведенных в Европе [9]. К сожалению, в связи с тем, что он воздействует на центр удовольствия, то при приеме римонабанта наблюдались нарушения настроения, в частности, депрессия и склонность к суицидам, нервозность, бессонница. В связи с этим в 2008-2009 гг. римонабант был запрещен к применению и изъят из продаж.

Современные препараты, утвержденные для лечения ожирения

Согласно существующим рекомендациям FDA США, прием всех новых лекарств для лечения ожирения в течение года должен обеспечивать потерю массы тела на 5% больше по сравнению с плацебо или обеспечивать >5% потери массы тела не менее чем у 35% пациентов. При этом очень желателен благоприятный метаболический профиль и низкая частота побочных эффектов. FDA очень тщательно отслеживает безопасность всех новых препаратов, поскольку их в течение продолжительного времени будет принимать большое количество людей. Так как связанные собственно с ожирением риски реализуются в течение длительного времени, стандартом безопасности для всех новых лекарств становится соотношение риск/польза.

Все утвержденные FDA США препараты для лечения ожирения (табл. 2) можно разделить на 2 группы [5]. Первая группа — препараты, утвержденные для долгосрочной терапии ожирения, включают в себя орлистат, лоркасерин, комбинации фентермин/топирамат (Qsymia®) и налтрексон/бупропион (Contrave®), а также лираглутид. Как показала большая часть долговременных клинических испытаний, эти лекарства значительно увеличивают потерю массы тела по сравнению с плацебо, причем максимальная потеря массы достигается в период между 20-28 неделями применения и в среднем составляет 8-10% (с плацебо — 4-6%). Снижение массы тела наблюдается до тех пор, пока используется препарат. Вторая группа — симпатомиметики, утвержденные FDA США для краткосрочной терапии (обычно <12 недель), включают диэтилпропион, фентермин, бензфетамин и фендиметразин.

Продолжение на стр. 38.

Год	Препарат	Токсические эффекты
1892	Тиреоидный экстракт	Тиреотоксикоз
1932	Динитрофенол	Катаракта, нейропатия
1937	Амфетамин	Наркозависимость
1968	Радужные таблетки (разные пропорции дигиталиса, тиреоидного экстракта и амфетамина)	Смерть вследствие аритмий
1971	Аминорекс	Легочная гипертензия
1997	Фентермин/фенфлурамин	Клапанные пороки сердца
1998	Фенилпропаноламин	Инсульты
2003	Ma Huang (растительный экстракт изомеров эфедрина)	Инфаркт/инсульт/внезапная смерть
2007	Экопирам	Депрессии
2009	Римонабант	Повышение риска суицида
2011	Сибутрамин	Кардиоваскулярный риск

А.С. Ларин, д. мед. н., профессор, директор Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **С.М. Ткач**, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник; **А.В. Пидасев**, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Медикаментозное лечение ожирения: прошлое, настоящее и будущее

Продолжение. Начало на стр. 36.

Препараты, утвержденные для длительного лечения ожирения

Орлистат (Ксеникал) — препарат периферического действия, не обладающий системными эффектами. Фармакологическое действие препарата обусловлено его способностью инактивировать липазу ЖКТ, что препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% жиров. В результате возникает хронический дефицит энергии, что способствует снижению массы тела. Чтобы орлистат оказывал свое действие, диета должна состоять из жиров не менее чем на 30%. Также следует учитывать, что при низкожировой диете орлистат практически не работает. Он назначается по 120 мг 3 р/день во время или в течение часа после еды при условии наличия жиров в пище [6].

Данный препарат был зарегистрирован в США в 1999 г. и доказал свою эффективность по сравнению с плацебо. По данным различных исследований, потеря массы тела при приеме орлистата составила от 8,8 кг (плацебо — 5,8 кг) до 3,3 кг (плацебо — 1,3 кг). Что касается побочных эффектов, то системных зарегистрировано почти не было, поскольку препарат работает только в просвете кишечника. Основными побочными эффектами являются симптомы отсутствия всасывания жира, который проходит транзитом и попадает из тонкой кишки в толстую, где его в норме не должно быть совсем, что вызывает нарушения пищеварения в виде так называемого жирного кала, вплоть до его недержания, а также сильное газообразование в кишечнике. Это налагает определенные ограничения на пациентов, особенно в плане отдыха, выхода на улицу и т.д. Также в некоторых случаях были замечены нарушения всасывания жирорастворимых витаминов (А, Е и К), поэтому, чтобы не было необходимости следить за витаминным балансом всех пациентов, рекомендуется назначать поливитамины на фоне приема орлистата.

В комбинации с умеренно гипокалорийной диетой препарат значительно уменьшает массу тела, препятствует повторной прибавке массы, улучшает течение сопутствующих заболеваний и повышает качество жизни. Орлистат рекомендован для длительного контроля массы тела у больных ожирением. Противопоказаниями к назначению являются: синдром мальабсорбции, гиперчувствительность к препарату или его компонентам.

Лоркасерин (Белвик) — агонист серотониновых 2С-рецепторов. Серотониновые рецепторы являются хорошо известной мишенью для уменьшения приема пищи (по крайней мере, в исследованиях на животных) и усиления расхода энергии. На них было направлено действие фенфлурамина, который был отозван с рынка в 1997 г. из-за его способности вызывать вальвулопатию (с последней ассоциируется серотониновый рецептор 2В).

Принцип действия лоркасерина заключается в активации серотониновых рецепторов головного мозга типа 2С, что способствует более быстрому насыщению даже при небольшом количестве принятой пищи. Препарат блокирует чувство голода и это позволяет пациенту потерять в среднем 5% массы тела. Результат довольно-таки скромный, однако эксперты FDA отметили, что применение Белвика не вызывает серьезных побочных эффектов в отличие от других препаратов. Потеря массы тела при приеме лоркасерина в двух больших плацебо-контролируемых исследованиях была умеренной и составила 4,8 и 4%, что приближается к требованиям FDA [26].

Лоркасерин хорошо переносится. Наиболее распространенные побочные действия — головная боль, тошнота, головокружение, слабость, сухость во рту, запоры — выражены слабо и проходят довольно быстро. Препарат нельзя принимать вместе с ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами MAO из-за риска развития серотонинового синдрома.

Фентермин/топирамат продленного действия (Ксимиа) — комбинация двух известных препаратов. Первый относится к группе симпатомиметиков — стимуляторов ЦНС (его механизм сходен с сибутрамином) и применяется для снижения массы тела, второй — для лечения эпилепсии и мигрени. Данная комбинация изучалась в 3 дозовых режимах, в каждом из которых дозы препаратов были ниже стандартных, применяемых при монотерапии. Степень потери массы тела при приеме данной комбинации в течение года была наиболее высокой и оказалась на 12% выше чем плацебо. Поскольку топирамат является ингибитором карбоангидразы, возникали побочные эффекты — нарушение вкуса и чувствительности, а также покалывание в руках и вокруг рта. Кроме того, отмечены сухость во рту, запоры, инсомния и нарушения зрения при применении высоких доз. Несмотря на отсутствие серьезных побочных эффектов, отчет при комбинации фентермин/топирамат FDA на своем заседании в октябре 2010 г. не утвердил. Однако завершившееся в 2011 г. рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование показало хорошие результаты, в связи с чем в 2012 г. эта комбинация была утверждена для длительного лечения ожирения. Фентермин снижает аппетит путем повышения норэпинефрина в гипоталамусе, а топирамат снижает аппетит, влияя на GABA-рецепторы [1].

Бупропион/налтрексон (Контрэйв) — комбинация препаратов, каждый из которых известен своей эффективностью в снижении массы тела. Антагонист опиоидных рецепторов налтрексон применяется для лечения опиатной и алкогольной зависимостей, а схожий по структуре с психостимулятором катиноном антидепрессант бупропион применяется также для терапии депрессии и облегчения отказа от курения. Концепция данной комбинации заключается в том, что количественно регулируемая супрессия эндорфинов под влиянием бупропиона

может быть ингибирована налтрексоном. Для исследования эффективности и безопасности препарата Контрэйв было привлечено порядка 4,5 тыс. пациентов, имеющих лишнюю массу тела. Часть из них получала лекарственное средство, остальные принимали плацебо. Также участники должны были вести здоровый образ жизни, подразумевающий соблюдение низкокалорийной диеты и физическую активность. Оказалось, что из числа пациентов, принимавших экспериментальный препарат и не страдающих СД, 42% удалось уменьшить массу тела минимум на 5%, при этом в контрольной группе их было 17%. Из числа участников, которые страдали СД 2 типа, 36% пациентов смогли потерять минимум 5% своей массы, в группе плацебо — 18%. Профиль побочных эффектов включал тошноту, рвоту, головную боль, кожный зуд, запор и диарею [13].

Препарат Контрэйв одобрен для использования взрослыми пациентами с ИМТ >30 в качестве средства для лечения ожирения, а также для пациентов с ИМТ >27 в качестве средства для терапии избыточной массы тела. Основным условием для назначения препарата является наличие у пациентов хотя бы одного заболевания, связанного с лишней массой тела — гипертензии, СД 2 типа или повышенного уровня холестерина.

Лираглутид (Саксенда, Виктоза) — представляет собой аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*, имеющий 97% гомологичности аминокислотной последовательности эндогенному человеческому ГПП-1. Лираглутид связывается и активирует рецептор ГПП-1 (ГПП-1R), устойчив к метаболическому распаду, период его полувыведения из плазмы после подкожного введения составляет 13 ч. Лираглутид уменьшает массу тела у человека преимущественно посредством уменьшения массы жировой ткани. Он не увеличивает 24-часовой расход энергии, а уменьшение массы тела происходит за счет уменьшения потребления пищи. Препарат регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Лираглутид также стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию β-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Мультицентровое европейское исследование ежедневных инъекций лираглутида (1,2, 1,8, 2,4 или 3 мг) показало снижение массы тела на 4,8, 5,5, 6,3 и 7,2 кг соответственно в сравнении с потерей на 2,8 кг в группе плацебо и 4,1 кг у пациентов при лечении орлистатом [4]. Ранее лираглутид был утвержден FDA и European Medicines Agency в качестве сахароснижающего препарата в дозе 1,8 мг/сут, а в 2015 г. он получил одобрение FDA в качестве средства для лечения ожирения у взрослых пациентов с минимум одним сопутствующим заболеванием, например, СД 2 типа либо сердечно-сосудистыми нарушениями. Препарат должен приниматься в сочетании с низкокалорийной диетой и физическими упражнениями. Лираглутид не рекомендуется использовать пациентам с личной либо семейной историей медуллярной карциномы щитовидной железы или с синдромом эндокринной неоплазии второго типа.

Препараты, утвержденные для кратковременного лечения ожирения

Симпатомиметики, такие как диэтилпропион, фентермин, бензфетамин и фендиметразин объединены в одну группу, потому что действуют как норэпинефрин и были протестированы до 1973 г. Согласно классификации U.S. Drug Enforcement Agency диэтилпропион и фентермин отнесены к препаратам IV класса, а бензфетамин и фендиметразин — к препаратам III класса, которые считаются потенциально вызывающими зависимость, хотя эта вероятность достаточно мала. Тем не менее все эти препараты утверждены для краткосрочного приема (<12 недель) [5, 25].

Фентермин. Хотя этот препарат был утвержден FDA еще в 1959 г., он остается наиболее часто назначаемым для снижения массы тела в США. Так как фентермин используется только в качестве краткосрочного препарата, информации о его долгосрочном применении в виде монотерапии нет. По данным корейского исследования, 12-недельный прием фентермина в дозе 30 мг/сут привел к потере массы тела на 8,1±3,9 кг (в группе плацебо — 1,7±2,9 кг) [1, 8]. Следует помнить, что все симпатомиметики провоцируют центральное

Таблица 2. Препараты, утвержденные FDA для лечения ожирения

Препарат (год утверждения)	Торговое название	Дозировка
Препараты для длительного применения		
Ингибиторы панкреатической липазы Орлистат (1999)	Ксеникал	По 120 мг 3 р/день до еды
Агонисты 2С-рецепторов серотонина Лоркасерин (2012)	Белвик	10 мг 2 р/день
Комбинация фентермин/топирамат (2012)	Ксимиа	3,75/23-15/92 мг 1 р/день
Комбинация налтрексон/бупропион (2014)	Контрэйв	8/90 мг 1 р/день
Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) Лираглутид (2015)	Саксенда, Виктоза	0,6-3 мг строго п/к 1 р/день
Препараты для краткосрочного (<12 недель) применения		
Диэтилпропион (1959)	Тенуат	25 мг 3 р/день
Фентермин (1959)	Адипекс	15-30 мг в день
Бензфетамин (1960)	Дидрекс	25-50 мг 3 р/день
Фендиметразин (1959)	Бонтрил	17,5-70 мг 3 р/день

возбуждение, манифестирующее в качестве инсомнии, нервозности и сухости во рту. Этот эффект более явный в начале приема препарата и постепенно уменьшается при продолжении приема. Симпатомиметики также могут провоцировать тахикардию и артериальную гипертензию, в связи с чем, они с осторожностью назначаются пациентам из группы риска сердечно-сосудистых заболеваний и не рекомендуются пациентам с ИБС в анамнезе.

Препараты для лечения других заболеваний, способствующие потере массы тела

Как известно, побочным эффектом многих препаратов является либо набор, либо потеря массы тела. Поэтому рациональным выбором для лечения пациента с ожирением и сопутствующим заболеванием, например, СД 2 типа или депрессией, является назначение сахароснижающего препарата или антидепрессанта, способствующего потере массы тела [12]. В таблице 3 перечислены препараты для лечения СД, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и психотических расстройств, которые способны приводить к потере или набору массы тела.

Говоря о лечении ожирения с сопутствующим СД, следует иметь в виду, что инсулин способствует набору массы тела от 1,8 до 6,6 кг. Два наиболее широко применяемых препарата сульфонилмочевины (глипизид и глибенкламид) также стимулировали набор массы тела в большинстве исследований в диапазоне 0,3-4 кг. Препараты тиазолидиндионов, такие как розиглитазон и пиоглитазон способствовали набору массы тела в диапазоне 0,18-1,5 кг и более. Остальные препараты нейтральны по отношению к массе тела или способствуют ее снижению [5, 12].

Большой интерес с точки зрения возможного применения для терапии ожирения, особенно при наличии нарушений углеводного обмена, представляет метформин, повышающий печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не действуя на его секрецию. Препарат замедляет всасывание углеводов в ЖКТ, а также снижает аппетит. В связи с этим терапия метформином сопровождается уменьшением или стабилизацией массы тела, а также снижением отложения висцерального жира. Метформин также снижает или предотвращает набор массы тела во время лечения антипсихотиками. Важно заметить, что метформин обладает кардиоваскулярным протективным эффектом, связанным с гиполипидемическим и антиатерогенным действием препарата, его благоприятным влиянием на липидный обмен (снижает на 10-30% окисление свободных жирных кислот), эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови, в частности за счет уменьшения гиперкоагуляции и гиперактивности тромбоцитов. Лечение препаратом начинают с дозы 500-850 мг, принимаемой во время ужина или на ночь. В дальнейшем суточная доза препарата увеличивается на 500-850 мг каждые 1-2 недели. Максимальная рекомендованная доза для больных с ожирением составляет 1500-1700 мг/сут в режиме 2-3 приема [5].

Прамлинитид — модифицированная форма амилина — пептида, секретируемого совместно с инсулином β-клетками поджелудочной железы. Прамлинитид утвержден FDA для лечения диабета, но он также снижает и массу тела [5, 25].

Экзенатид — пептид, продуцируемый слюнными железами ящериц, на 53% сходный с GLP-1, но имеющий более продолжительный период полураспада. Препарат

был утвержден в качестве лечения СД 2 типа, который не контролировался приемом метформина и препаратов сульфонилмочевины. Экзенатид снижает уровни глюкозы натощак и через 2 ч после еды, замедляет опустошение желудка и снижает аппетит, благодаря чему умеренно снижается масса тела. Побочные эффекты — головная боль, тошнота и рвота, которые уменьшаются после снижения дозы. Потеря массы тела на экзенатиде наблюдалась без модификации образа жизни — диеты и физических нагрузок [5, 25].

При наличии у пациентов с избыточной массой тела депрессии препаратами выбора могут быть бупропион и флюоксетин. Бупропион может также использоваться с целью сокращения или предупреждения увеличения массы тела у людей, пытающихся бросить курить [2, 11].

Будущее в развитии фармакотерапии ожирения

К сожалению, достигнув больших успехов в понимании механизмов развития ожирения и кратковременного контроля за аппетитом, у нас до сих пор нет принципиально новых эффективных препаратов. Провал клинических применений лептина, агониста нейропептида-Y и агониста меланокортинового рецептора произошел вследствие нежелательных побочных эффектов или недостаточной эффективности. Тем не менее все-таки некоторые механизмы действия препаратов для лечения ожирения в перспективе кажутся многообещающими [5].

Первый механизм — действие препаратов на ЖКТ. В дополнение к достаточно хорошо изученной энтеро-эндокринной системе мы знаем, что в ЖКТ имеются вкусовые и нюхательные рецепторы, которые потенциально могут стать терапевтической мишенью в контроле за аппетитом.

Второй механизм — воздействие сразу на несколько мишеней. Здесь можно провести аналогию между ожирением и гипертензией. Известно, что лечение гипертензии имеет целый арсенал надежных препаратов, которые работают посредством различных механизмов. Тем не менее монотерапия гипертензии очень часто неэффективна, поэтому в настоящее время почти повсеместно используются комбинации препаратов. Эта стратегия начала использоваться и в лечении ожирения, в частности она уже нашла свое выражение в утверждении комбинаций фентермин/топирамат и бупропион/налтрексон [17].

Еще один механизм связан с повышением АД при приеме некоторых эффективных в лечении ожирения препаратов. Как уже указывалось выше, сибутрамин, ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина, был изъят из обращения вследствие повышения кардиоваскулярных рисков и АД. Другой препарат — тезофензин, который показал снижение массы тела более чем на 10% в клинических исследованиях, также повышал АД. Поэтому понимание тесной взаимосвязи АД и снижения массы тела может в дальнейшем помочь в разработках новых видов лечения.

Наконец, согласно экспериментальным данным лептин все-таки способствует полной реверсии ожирения, поэтому изучение эффектов и терапевтического применения лептина или его аналогов будет разрабатываться и в дальнейшем. Так, уже начал изучаться новый препарат — белоранид, снижающий у пациентов с редкой формой ожирения — синдромом Прадер-Вилли, количество жировой ткани на 8,1% в сравнении с контролем [5, 25].

Выводы

Текущий подход к фармакотерапии пациентов с ожирением очень часто подразумевает отсроченное назначение препаратов до развития сопутствующей патологии и лечение уже развившихся осложнений, хотя потеря массы тела сама по себе может смягчить многие из этих сопутствующих заболеваний или осложнений. На сегодняшний день основной целью фармакотерапии ожирения является изменение поведенческих привычек, которые в дальнейшем приведут к изменению стиля жизни. Для этого применяются утвержденные FDA и рассмотренные выше препараты, предназначенные для долгосрочного применения и снижения массы тела. В настоящее время сохраняются надежды на возможность эффективного лечения ожирения до развития осложнений. В качестве будущих стратегий рассматривается более широкое применение комбинаций препаратов для коррекции массы тела и сахароснижающих препаратов с эффектами снижения массы тела.

Безусловно, следует учитывать уроки прошлого. Во-первых, к ожирению следует относиться как к хроническому заболеванию, поэтому препараты должны назначаться с долгосрочной перспективой, до появления стабильного эффекта. Во-вторых, важно до конца понять механизмы, посредством которых препараты снижают массу тела, при этом сами медикаменты должны назначаться в составе комплексной терапии, включая модификацию диеты и физической активности. В-третьих, поскольку мы уже имеем печальный опыт в развитии непредвиденных неблагоприятных отдаленных последствий некоторых препаратов, ключевыми факторами уже известных и новых разрабатываемых лекарственных средств должны быть их безопасность и переносимость. Поскольку отдаленные последствия фармакотерапии в будущем предугадать и предупредить достаточно сложно, преимущество в фармакотерапии ожирения должны иметь пациенты с патологическим ожирением, которые будут получать от этого наибольшую пользу. Назначение лекарственной терапии для снижения массы тела с косметической целью требует более высокого уровня безопасности по сравнению с тем, который есть на сегодняшний день.

Литература

1. Allison D., Gadde K., Garwey W. Controlled-release phentermine/topiramate in severe obese adult. Obesity Silver Spring 2012; 20 (2): 330-42.
2. Anderson J., Greenway F., Fujioka K. Bupropion SR enhanced weight loss: 40-week double-blind, placebo-controlled trial. Obese Res 2002; 10 (7): 633-41.
3. Astrup A., Breum L., Toubro S. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compare to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. Int J Obes Relat Metab Disord 1992; 16 (4): 269-77.
4. Astrup A., Rossner S., Van Gaal. Effects of liraglutide in the treatment of obesity. Lancet 2009; 374: 1606-16.
5. Bray G.A. Medical treatment of obesity: the past, present and the future. Clinical gastroenterology 2014; 28 (4): 665-684.
6. Chanoine J., Hampl S., Bodrin M. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents. J Av Med Assoc 2005; 293 (23): 2873-83.
7. Colman E. Dinitrophenol and obesity: an early twentieth-century regulatory dilemma. Regul Toxicol Pharmacol 2007; 48 (2): 115-7.
8. Connolly H., Cray J., McGoon M. Valvular heart disease associated with fenfluramine/phentermine. New Engl J Med 1997; 337 (9): 581-8.
9. Despres J., Golay A., Sostrom L. Effect of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med 2005; 353 (20): 2121-34.
10. Erundu N., Gantz I., Musser B. Neuropeptide Y5 receptor antagonist does not induce clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. Cell Metab 2006; 4 (4): 275-82.
11. Goldstein D., Rampey J., Roback H. Efficacy and safety of long-term fluoxetine treatment of obesity-maximizing effect. Obese Res 1995; 3 (4): 481-90.
12. Greenway F., Whitehouse M., Guttadauria M. Rational design of combination medication for the treatment of obesity. Obesity Silver Spring 2009; 17 (1): 30-9.
13. Greenway F., Fujioka K., Plodkovski R. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults. Lancet 2010; 376: 595-605.
14. Guy-Grand B., Apfelbaum M., Crepaldi G. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. Lancet 1989; 2 (8672): 1142-5.
15. Halford J., Harrold J., Boiland I. Serotonergic drugs: effect on appetite expression and use for the treatment of obesity. Drugs 2007; 67 (1): 27-55.
16. Heil G., Ross S. Chemical agents affecting appetite/ In Bray G., editor. Obesity in perspective. Fogarty International Center Series on Preventive Med; 1976: p. 429-40.
17. Hendricks E., Rothman R., Greenway F. How physician obesity specialists use drugs to treat obesity. Obesity Silver Spring 2009; 17: 1730-5.
18. Heymsfield S., Greenberg A., Fujioka R. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. J Am Med Assoc 1999; 282 (16): 1568-75.
19. Hill J.O., Wyatt H.R., Reed G.W., Peters J.C. Obesity and the environment: where do we go from here? Science 2003; 299 (5608): 853-5.
20. James W., Astrup A., Finer N. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized study. STORM study group. Lancet 2000; 356 (9248): 219-25.
21. James W., Caterson I., Coutinho W. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med 2010; 263 (10): 905-17.
22. Kumanyika S.K., Obarzanek E. Pathways to obesity prevention. Report of a National Institutes of Health Workshop. Obese Res 2003;11 (10):1263-74.
23. Lesses M., Myerson A. Human autonomic pharmacology. N Engl J Med 1938; 218 (3): 119-24.
24. Nathanson M. The central action of betaaminopropylbenzene. J Am Mad Assoc 1937; 108 (7): 528-31.
25. Rucker D., Padwal R., Curioni S., Lau D. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ 2007; 335 (7631): 1194-9.
26. Smith S., Wessman N., Anderson C. Multicenter placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. N Engl J Med 2010; 363 (3): 2450-56.

Статья впервые опубликована в журнале
«Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія»,
№ 1, 2017 г.