

*И.И. Князькова,*

*Харьковский национальный медицинский университет*

### **Медикаментозная коррекция ожирения**

Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения, поскольку приводит к развитию целого ряда тяжелых заболеваний, снижающих качество жизни и повышающих уровень смертности среди трудоспособного населения [1]. Так, риск возникновения сахарного диабета (СД) 2-го типа повышается в 2 раза при ожирении I степени, в 5 раз — при ожирении II степени и более чем в 10 раз — при ожирении III–IV степени. Кроме того, хорошо известно, что у более 80% пациентов с СД 2-го типа отмечают ожирение различной степени [2]. Избыточная масса тела и ожирение также являются факторами риска развития ишемической болезни сердца. В проспективном исследовании Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study [3] показано, что среди больных с метаболическим синдромом ишемическая болезнь сердца развивалась в 3–4 раза чаще и смертность от этого заболевания была в 3–5 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. Опасность ожирения ассоциируется с повышенным риском возникновения артериальной гипертензии (АГ), ишемического инсульта, синдрома ночного апноэ, злокачественных опухолей некоторых локализаций (рака ободочной кишки, молочной железы и эндометрия и др.) и остеоартроза, а также оказывают негативное влияние на психосоциальное здоровье пациентов и качество их жизни [4]. По сообщениям экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от заболеваний, связанных с ожирением, только в Европе ежегодно умирает 320 тыс. человек [5]. Продемонстрировано, что более высокий уровень ожирения ассоциируется с увеличением уровня смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний, СД и некоторых видов онкологических заболеваний [4, 6, 7].

При лечении ожирения первостепенными и патогенетически обоснованными являются мероприятия, направленные на нормализацию метаболических нарушений и уменьшение массы тела. В настоящее время эффективность лечения пациентов с ожирением остается чрезвычайно низкой, поскольку у большинства больных масса тела уменьшается очень медленно, они занимают пассивную позицию на этапе стабилизации уменьшенной массы тела. Нельзя не отметить и пессимистичность врачей относительно усилий пациентов по снижению массы тела. Особо следует подчеркнуть, что преднамеренное уменьшение массы тела, ассоциирующееся со снижением артериального давления (АД) у пациентов с АГ, ведет к улучшению липидного профиля и снижению заболеваемости СД [8]. В данном обзоре рассматриваются вопросы медикаментозной терапии ожирения в историческом аспекте.

Средства для снижения аппетита или повышения насыщаемости воздействуют на различные нейромедиаторы центральной нервной системы (ЦНС) (норадренергические и серотонинергические).

**Симпатомиметики** подавляют аппетит, стимулируя высвобождение норадреналина и дофамина нервными окончаниями в центре насыщения гипоталамуса. Другие эффекты, вызываемые симпатомиметиками, такие как подавление желудочной секреции и повышение расхода энергии, возможно, также вносят свой вклад в снижение аппетита и уменьшение массы тела [9]. Для лечения ожирения в США разрешено применять такие препараты центрального действия, как фентермин, диэтилпропион, фендиметразин, бензфетамин и мазиндол. При этом фентермин является самым назначаемым препаратом. В то же время эти лекарственные средства не входят в перечень

препаратов, являющихся средствами выбора при ожирении. В современных схемах терапии назначение симпатомиметиков ограничивается несколькими неделями вследствие риска развития лекарственной зависимости [10], хотя имеются данные и по более длительному их применению (6 мес и более) [11]. К побочным эффектам этой группы препаратов относят бессонницу, сухость во рту, запор, эйфорию, сердцебиение и повышение АД. Норадренергические лекарственные средства противопоказаны при наличии выраженного атеросклероза, цереброваскулярной болезни, АГ средней и тяжелой степени, тиреотоксикозе, глаукоме, психическом возбуждении, лекарственной зависимости в анамнезе [12].

*Фентермин* относится к семейству *b*-фенилэтиламинов; разрешен в 1959 г. Food and Drug Administration (FDA) для кратковременного (до 3 мес) применения при ожирении. Данных по эффективности и безопасности фентермина при длительном применении недостаточно, особенно в виде монотерапии. В настоящее время в рутинной клинической практике для лечения ожирения назначение препаратов семейства *b*-фенилэтиламинов ограничено и не используется для длительной терапии. В контролируемом клиническом исследовании [13] лечение фентермином в течение 36 нед приводило к уменьшению массы тела на 12,2 кг по сравнению с 4,8 кг в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). По данным метаанализа, включавшего 6 рандомизированных клинических исследований длительностью от 2 до 24 нед, на фоне терапии фентермином наблюдалось дополнительное снижение массы тела в среднем на 3,6 кг по сравнению с плацебо. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [14] 74 пациента с контролируемым СД, АГ или дислипидемией, страдающих ожирением, были рандомизированы на прием фентермина с контролируемым высвобождением (в дозе 30 мг/сут) или плацебо. Через 12 нед лечения фентермином показано существенное уменьшение массы тела (на  $9,3 \pm 3,4$  кг против  $1,8 \pm 3,1$  кг,  $p < 0,001$ ) и окружности талии ( $7,2 \pm 0,5$  см против  $2,1 \pm 0,6$  см,  $p < 0,001$ ) по сравнению с группой плацебо. В группе фентермина с контролируемым высвобождением клинически значимого снижения массы тела ( $\geq 5\%$ ) достигли 95,8% пациентов (против 20,8% в группе плацебо,  $p < 0,001$ ), 62,5% уменьшили массу тела более чем на 10% от исходной (против 4,7% в группе плацебо,  $p < 0,001$ ). Продемонстрировано благоприятное влияние фентермина с контролируемым высвобождением на содержание общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Существенных различий по систолическому и диастолическому АД между группами не отмечено, тогда как частота сердечных сокращений (ЧСС) значительно увеличивалась в основной группе по сравнению с плацебо ( $p = 0,02$ ).

Наиболее частыми нежелательными явлениями были сухость во рту и бессонница, носившие транзиторный характер. Таким образом, кратковременное лечение фентермином с контролируемым высвобождением приводило к значительному снижению массы тела и окружности талии, улучшению параметров липидного профиля, наряду с отсутствием тяжелых побочных эффектов. В связи с тем, что фентермин относится к симпатомиметикам, следует учитывать возможность развития таких побочных эффектов, как бессонница, сухость во рту, головокружение, сердцебиение, тремор рук, повышение АД и ЧСС. Именно поэтому при назначении симпатомиметических препаратов рекомендуется контролировать АД и ЧСС.

*Диэтилпропион* сходен с амфетамином, но отличается от последнего незначительно выраженной симпатомиметической активностью и меньшим количеством побочных эффектов. В США диэтилпропион был одобрен для лечения ожирения в 1959 г. Метаанализ 13 исследований [13] по оценке эффективности терапии диэтилпропионом в течение в среднем до 20 нед у пациентов с ожирением показал, что дополнительное уменьшение массы тела составило 3,0 кг по сравнению с плацебо. В бразильском исследовании [15] изучена эффективность и переносимость диэтилпропиона при лечении в течение 1 года. После скрининга длительностью 2 нед 69 пациентам с ожирением (индекс массы тела (ИМТ)  $30\text{--}45$  кг/м<sup>2</sup>) рекомендовали низкокалорийную диету, а затем

их рандомизировали в группу диэтилпропиона 100 мг/сут (37 лиц) и группу плацебо (32 больных) на 6 мес. После этого исследование стало открытым и в течение последующих 6 мес всем пациентам назначали диэтилпропион. После первых 6 мес в группе диэтилпропиона наблюдали достоверное уменьшение массы тела на 9,8% (в среднем на 9,3 кг), в то время как в группе плацебо снижение составило 3,7% (3,1 кг), что было статистически достоверным. Через 12 мес в группе исходного приема препарата уменьшение массы тела составило 10,6% (10,1 кг), в то время как в группе перешедшей на прием диэтилпропиона через 6 мес — 7,0% (в среднем 6,7 кг). Анализ АД, ЧСС, электрокардиографического и психологического обследования не выявил существенных различий между группами. В группе диэтилпропиона достоверно чаще наблюдались только такие побочные эффекты как сухость во рту и бессонница и то только в течение первых 3 мес.

Фентермин и диэтилпропион относят к IV классу (по классификации Агенства по контролю лекарственных препаратов США), что свидетельствует о низком риске развития злоупотребления этими препаратами и соответствует наибольшей безопасности для пациентов.

**Серотонинергические препараты** (фенфлурамин, дексфенфлурамин) повышают концентрацию серотонина в головном мозге, ингибируя его обратный захват [16]. Значимое уменьшение массы тела в течение 1 года с наибольшим эффектом в первые 6 мес обусловлено снижением ежедневного получения энергии на 10–15%. В 1997 г. оба эти препарата были отозваны с рынка лекарственных средств в связи с развитием патологии клапанов сердца и легочной гипертензии [17].

*Сибутрамин* сочетает в себе эффекты ингибитора обратного захвата серотонина, норадреналина, дофамина. Первоначально препарат проходил клинические исследования как антидепрессант, в ходе которых было выявлено его выраженное анорексигенное действие. Сибутрамин и его активные метаболиты ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, пролонгируя таким образом взаимодействие этих нейротрансмиттеров с их постсинаптическими рецепторами [18]. Вследствие этого усиливается и пролонгируется чувство насыщения, что снижает количество потребляемой пищи и, соответственно, уменьшает поступление энергии. Одновременно препарат является слабым ингибитором обратного захвата дофамина. В отличие от фенфлурамина и дексфенфлурамина, сибутрамин не усиливает высвобождение серотонина и не вызывает клапанных нарушений [19]. Кроме того, сибутрамин увеличивает расход энергии в результате усиления термогенеза, что повышает способность препарата уменьшать массу тела.

Для лечения ожирения сибутрамин был разрешен к медицинскому применению в Мексике в 1997 г., после чего был зарегистрирован в 80 странах мира. Метаанализ ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности сибутрамина, включавших больных с ожирением продолжительностью 12 мес, продемонстрировал уменьшение массы тела, превышавшее данные группы плацебо на 4,2–4,45 кг [20]. По данным многочисленных исследований [21, 22], на фоне терапии сибутрамином в дозе 10–15 мг/сут за 12 мес эффективное и клинически значимое уменьшение массы тела (на 5–10%) наблюдалось более чем у 86% больных с ожирением различной степени. Присоединение сибутрамина к стандартной немедикаментозной терапии приводило к значительно большему уменьшению массы тела (на 11,3 кг уже в течение первых 6 мес лечения), чем только модификация образа жизни. При этом благоприятно уменьшалось депо висцерального жира. На фоне терапии сибутрамином улучшался липидный спектр плазмы крови со сдвигом его в сторону антиатерогенной направленности (снижались уровни триглицеридов и повышался ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), а также снижалась концентрация глюкозы в плазме крови натощак и уровень инсулина [23, 24]. В то же время в метаанализе [25], включавшем 10 исследований с общим количеством участников 1213 лиц, принимавших сибутрамин

или плацебо в течение 6–12 мес, взаимосвязи между лечением сибутрамином и снижением уровня общего ХС после поправки на уменьшение массы тела не выявлено. В целом сибутрамин хорошо переносился больными. К побочным эффектам, наблюдаемым при приеме сибутрамина, относят сухость во рту, головную боль, бессонницу и запор [26]. Наиболее значимыми побочными реакциями препарата были повышение АД и ЧСС. Так, на фоне лечения сибутрамином отмечали снижение эффективности антигипертензивной терапии [27].

На начальных этапах широкого применения сибутрамин явился причиной многих дискуссий и административных решений в ряде стран в связи с возникшими подозрениями на развитие тяжелых осложнений, главным образом со стороны сердечно-сосудистой системы. В 2002 г. было запущено исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) [28], с участием 10 742 пациентов в 300 медицинских центрах, расположенных в 16 странах мира. Цель исследования — оценка баланса эффективности/безопасности сибутрамина у лиц с ожирением повышенного риска (у 97% отмечались сердечно-сосудистые заболевания, у 88% — АГ и у 84% — СД 2-го типа). Продемонстрировано, что у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями длительное (5 лет) лечение сибутрамином способствовало достоверному повышению риска нефатального инфаркта миокарда (на 16%) и нефатального инсульта [29]. При этом среднее различие между массой тела пациентов, получавших сибутрамин и плацебо, составило лишь 2,5%. Такое соотношение польза/риск было найдено неприемлемым и Европейское агентство лекарственных средств (ЕМЕА) рекомендовало приостановку маркетинга сибутрамина в странах Европейского Союза [30]. В октябре 2010 г. компания «Эбботт Лэбораториз» отозвала оригинальный препарат сибутрамин из продажи с рынков США и Европейского Союза в связи с наличием повышенного риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта.

#### **Другие препараты с анорексигенным эффектом** **Антагонисты каннабиноидных СВ<sub>1</sub>-рецепторов**

В настоящее время большое внимание уделяют эндоканнабиноидной системе, занимающей ключевое место в патогенезе морбидного ожирения. Выявлена тесная зависимость рецепторов эндоканнабиноидной системы с биологически активными веществами висцеральной жировой ткани. Доказана регулирующая роль эндоканнабиноидной системы в контроле аппетита, а также метаболизме глюкозы и липидов [31].

*Римонабант* — первый представитель нового класса препаратов — блокаторов каннабиноидных рецепторов первого типа (СВ<sub>1</sub>). Путем селективного связывания центральных и периферических СВ<sub>1</sub>-рецепторов, римонабант модулирует гиперактивную эндоканнабиноидную систему. Результаты программы RIO, включавшей 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования III фазы [32–35] с участием более 6 тыс. пациентов с избыточной массой тела или ожирением, оказались сходными: прием римонабанта в течение 1–2 лет приводил к статистически значимому уменьшению массы тела, а также существенной мобилизацией абдоминальной жировой ткани, что проявлялось достаточно выраженным уменьшением окружности талии. Более того, у пациентов с избыточной массой тела или ожирением и СД 2-го типа и без него отмечено положительное влияние римонабанта на кардиометаболические факторы риска, в частности, содержание триглицеридов, ХС ЛПВП, С-реактивного белка, уровни АД, инсулинорезистентность, наряду с хорошей переносимостью препарата. Однако в более поздних сообщениях указывается, что применение римонабанта ассоциируется с повышением риска психических расстройств, включая тревогу, депрессию и суицидальные мысли. Так, по данным четырех исследований неблагоприятные психиатрические явления отмечены у 26% участников в группе римонабанта по сравнению с 14% пациентов в группе плацебо [36], а риск развития депрессивных расстройств был в 2,5 раза выше, чем в группе плацебо [37]. По мнению специалистов,

появление симптоматики психических расстройств на фоне применения модификаторов (антагонистов или обратимых агонистов) каннабиноидных рецепторов вполне ожидаемо с общебиологической точки зрения, поскольку эндоканнабиноиды являются важными модуляторами при патологических состояниях в виде тревожных, депрессивных, посттравматических стрессовых расстройств и фобий. Показатель суицидальности, включая суицидальные мысли, при этом также оказывается выше: соотношение шансов = 2,0 (от 1,2 до 3,4) при разности рисков 0,34 (от 0,14 до 0,54) по сравнению с плацебо. Одновременно проявляются неврологические и желудочно-кишечные расстройства в виде головокружения, тошноты и диареи [39–41]. В итоге, в июне 2007 г. производитель коммерческого фармацевтического продукта римонабанта отозвал заявку на его лицензирование в США после рекомендации FDA не разрешать его продажу в стране в связи с необходимостью проведения дальнейших исследований побочных эффектов, а в ноябре 2008 г. в Европе ЕМЕА отозвала разрешение на римонабант.

### **Антидепрессанты**

Выделяют два лекарственных препарата, снижающих массу тела, которые можно применять для лечения ожирения только по специальным показаниям. Одним из них является *флуоксетин* — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, избирательно блокирует обратный захват серотонина (5-НТ) в синапсах нейронов ЦНС, снижает аппетит, что может приводить к уменьшению массы тела. Он снижал массу тела в дозе 20–40 мг/сут в ходе коротких наблюдательных плацебо-контролируемых исследований (в среднем на 5%). Сообщается о существенном уменьшении массы тела в исследованиях с применением флуоксетина в дозе 60 мг/сут в течение 6–8 нед с достижением максимального эффекта к 12–20 нед и последующим его увеличением [42–45]. При длительном приеме препарата (в течение 52 нед) существенной разницы по влиянию на массу тела между группами флуоксетина и плацебо не отмечено [44, 46]. В то же время 8-месячная комбинированная терапия флуоксетином с дексфенфлурамином приводила к значительно большему уменьшению массы тела по сравнению с плацебо (13,4 против 6,2 кг в группе плацебо) [46]. Имеются сообщения о применении в клинической практике комбинации флуоксетин/фентермин, однако отсутствуют доказательства ее эффективности и безопасности при длительном лечении [47]. Показаниями к назначению флуоксетина являются невротическая булимия, диетогенная депрессия и наличие у пациентов с ожирением депрессивных или тревожно-депрессивных расстройств. К побочным эффектам флуоксетина относят головную боль, слабость, тошноту, диарею, сонливость, бессонницу, нервозность, потливость и тремор [45].

Другой препарат — антидепрессант *бупропион*, уменьшающий никотиновую зависимость у курильщиков. Его основным фармакологическим действием является селективное ингибирование обратного захвата норадреналина и дофамина. Он селективно захватывается дофаминовым транспортом (DAT), но основной лечебный эффект вызывается ингибированием обратного захвата норадреналина [48]. Также он действует как антагонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Это послужило основанием для проведения клинических испытаний по оценке возможности лекарственной формы бупропиона с медленным высвобождением для лечения ожирения [49, 50].

Изначально разрабатывающийся и поступивший в продажу как антидепрессант, бупропион вскоре доказал свою эффективность при лечении никотиновой зависимости. В ряде исследований [51–54] установлено, что бупропион в дозе 100–300 мг/сут вызывает незначительное уменьшение массы тела (около 5%). В метаанализе [51] препаратов для лечения ожирения, включавшем три исследования с применением бупропиона, проводившихся с применением плацебо и двойного слепого метода, продемонстрирована эффективность бупропиона в дозе 400 мг/сут для лечения ожирения. Так, за период 6–12 мес среднее уменьшение массы тела в группе, принимавшей бупропион, оказалось значительно большим (4,4 кг), чем в группе, принимавшей плацебо (1,7 кг). Кроме того, отмечена статистическая идентичность результатов уменьшения массы тела при приеме

бупропиона и других препаратов для ее уменьшения, таких как сибутрамин, орлистат и диэтилпропион. Однако несмотря на выраженное уменьшение массы тела [51], применение бупропиона приводило к повышению заболеваемости АГ. Показаниями к приему бупропиона являются депрессия на фоне ожирения и ситуация, когда длительно курящий пациент с ожирением намерен отказаться от курения.

Оценка эффективности комбинации бупропиона с зонизамидом и бупропиона с налтрексоном представлена ниже.

#### **Препараты, снижающие всасывание нутриентов**

*Орлистат* — первый и на сегодня единственный препарат периферического действия, применяемый в клинической практике для лечения ожирения с 1998 г. Орлистат — это синтетическое производное липстатина, продукта жизнедеятельности плесневого гриба *Streptomyces toxytricini*, который ингибирует желудочную и панкреатическую липазы [55]. Желудочно-кишечные липазы — ключевые ферменты, участвующие в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов, которые затем всасываются через слизистую оболочку кишечника. Благодаря структурному сходству орлистата с триглицеридами, препарат взаимодействует с активным участком фермента, ковалентно связываясь с его сериновым остатком. Связывание носит медленно обратимый характер, но в физиологических условиях подавляющий эффект препарата в ходе пассажа через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) остается неизменным. Вследствие этого около трети триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только диеты. При этом орлистат не влияет на обмен углеводов, белков и фосфолипидов. Таким образом, орлистат обладает местным механизмом действия, которое ограничено ЖКТ. Всасывается менее 1% орлистата, попавшего в ЖКТ, поэтому он не оказывает системного действия на липазы. Около 97% принятой дозы препарата выводилось с калом, где 87% — орлистат в неизменном виде. Эффективность орлистата оптимальна при приеме препарата во время или в пределах до 1 ч после приема еды, содержащей менее 30% калорийности за счет жиров. Орлистат принимают 3 раза в сутки по 120 мг во время еды или в течение 1 ч после нее.

Эффективность орлистата относительно уменьшения массы тела продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании Sjostrom и соавторов [56], включавшем 743 пациентов с ожирением по изучению эффективности орлистата, установлено уменьшение массы тела и последующее его поддержание. Исследования показали, что на фоне применения орлистата происходит не только общее уменьшение массы 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 4-летнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании XEDOS (XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) [57], включавшем 3305 пациентов с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и нормальной (79%) или нарушенной (21%) толерантностью к глюкозе, изучена эффективность орлистата в сочетании с модификацией образа жизни относительно профилактики СД 2-го типа. Продемонстрированное сочетание орлистата с модификацией образа жизни приводило к уменьшению массы тела на 5,8 кг 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 контрольной группе. В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [58] длительность применения орлистата составляла 2 года. Через 12 мес лечения отмечено существенное уменьшение массы тела на 2,89 кг (с поправкой на изменение массы тела в контрольной группе). Наибольшее снижение массы тела отмечено в течение первых 6 мес лечения и далее оставалось стабильным и меньшим, чем в контрольной группе на фоне дальнейшего приема препарата.

Соблюдение очень низкоэнергетических диет (ОНЭД; 400–800 ккал/день) со значительным количеством белка может способствовать выраженному уменьшению массы тела за короткое время, однако данные о длительном поддержании достигнутого результата обычно разочаровывают [59]. В связи с этим очень важно, как долго орлистат препятствует увеличению массы тела после пребывания на ОНЭД у пациентов с ожирением и метаболическими факторами риска. В клиническом исследовании [60] с участием пациентов, у которых основное уменьшение массы тела достигалось с помощью ОНЭД, рандомизированных 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 массы тела в течение 36 мес с момента завершения соблюдения 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 [61] показал, что лечение орлистатом приводило к снижению уровня триглицеридов и общего ХС в плазме крови, улучшению толерантности к глюкозе, снижению систолического и диастолического АД.

Лечение ожирения у детей и подростков — сложная задача, 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 уменьшения массы тела без фармакологической поддержки [62]. Поэтому в последние годы были проведены и продолжают проводиться исследования по эффективности и безопасности применения лекарственных средств в этой возрастной группе. В нескольких исследованиях оценена эффективность орлистата у подростков. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [63], 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 повышался на  $0,31$  кг/м<sup>2</sup> в группе плацебо ( $p = 0,001$ ). Изменение окружности талии было следующим: уменьшение в основной группе и увеличение в группе плацебо. Тем не менее в другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [64] с участием 40 подростков 6-месячный прием орлистата не оказывал существенного влияния на ИМТ. Поэтому в этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Побочные действия орлистата ограничиваются симптомами со стороны ЖКТ и развиваются примерно у 15–30% пациентов. Нежелательные явления орлистата включают маслянистые выделения из заднего прохода, жирный стул, учащение дефекации, позывы на дефекацию, метеоризм. Обычно эти явления носят легкий или умеренный характер, их частота снижается по мере увеличения продолжительности лечения, однако почти в 9% случаев они становятся причиной отмены орлистата [21]. У 7% пациентов, получавших орлистат, отмечены симптомы недержания кала по сравнению с 1% в группе плацебо. Применение орлистата может привести к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и *b*-каротина, в связи с чем рекомендуется профилактический прием витаминных добавок [65]. Системные побочные реакции орлистата выявляются крайне редко в связи с отсутствием системной абсорбции.

Повышенное поступление жиров в толстый кишечник вызывает опасение по поводу повышения риска развития рака толстой кишки [66]. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, под действием ингибиторов липаз возможно увеличение абсорбции оксалатов и повышение риска нефролитиаза и почечной недостаточности [67].

#### **Перспективы медикаментозной терапии ожирения**

*Прамлинтид* — синтетический аналог гормона поджелудочной железы амилина, первоначально синтезированный как препарат для лечения СД 1-го и 2-го типа. В США препарат одобрен для применения как дополнительная терапия к инсулину. Прамлинтид вводится подкожно перед едой. Препарат подавляет выработку глюкагона в зависимости

от глюкозы и снижает преимущественно постпрандиальные колебания гликемии [68]. В последующем была установлена взаимосвязь со снижением аппетита, приемом пищи и быстрым насыщением, ассоциированным с моторикой ЖКТ. В настоящее время проводится его изучение в качестве потенциального препарата для лечения ожирения [69]. В 16-недельном рандомизированном клиническом исследовании с эскалацией доз продемонстрировано достоверно большее уменьшение массы тела в группе прамлинтида в дозе 240 мкг на 3,7% по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ); доля пациентов с уменьшением массы тела  $\geq 5\%$  составила 31% пациентов ( $p < 0,001$ ) [70]. В клиническом исследовании [71], включавшем 411 пациентов с ожирением, рандомизированных на прием прамлинтида (6 подгрупп в дозах 120, 240 и 360 мкг 2 и 3 раза в сутки) или плацебо в течение 4 мес, и далее продленном до 1 года. Уменьшение массы тела восстанавливалось в группе плацебо, но сохранялось во всех группах прамлинтида, кроме лиц, получавших препарат в дозе 120 мг 2 раза в сутки. Наиболее частым побочным эффектом была тошнота.

#### **Аналоги глюкагон-подобного пептида**

В настоящее время новые терапевтические подходы при лечении ожирения связывают и с модуляцией активности уровня глюкагон-подобного пептида (ГПП-1) посредством назначения аналогов и миметиков ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, СТС-1131), разработанных и утвержденных для лечения СД 2-го типа [72]. Для данного класса препаратов характерен двойной механизм действия, а именно влияние на ЖКТ и головной мозг. Так, из ЖКТ в головной мозг поступают сигналы, стимулирующие секрецию лептина, ключевого медиатора между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой, что ведет к снижению аппетита, потребления энергии и скорости опорожнения желудка. В исследованиях на моделях у животных и здоровых добровольцах показано, что ГПП-1 является одним из важных регуляторов количества потребляемой пищи, усиливает чувство насыщения и уменьшает ощущение голода [73]. Основным преимуществом при длительном применении лираглутида и эксенатида является снижение уровня гликолизированного гемоглобина (HbA1C) и уровня систолического АД [74, 75].

*Лираглутид* — аналог человеческого ГПП-1, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*, имеющего 97% гомологичности с человеческим ГПП-1, который связывается и активирует рецепторы ГПП-1 у человека. Рецептор ГПП-1 служит мишенью для нативного ГПП-1 — эндогенного гормона инкретина, вызывающего стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [76], включавшем 564 пациента с ожирением и высоким риском развития СД, сравнивали лираглутид с ингибитором липазы орлистатом. Длительность исследования составила 20 нед. Установлено, что ежедневный прием лираглутида в дозе 1,2; 1,8; 2,4 и 3,0 мг приводил к среднему уменьшению массы тела на 4–8 кг ( $p = 0,003$ ), 5,5; 6,3 и 7,2 кг ( $p < 0,0001$  для дозирования 1,8–3,0 мг) соответственно. При этом в группе плацебо уменьшение массы тела составило 2,8 кг, а в группе орлистата — 4,1 кг. Лечение лираглутидом в наиболее высокой дозе приводило к уменьшению массы тела на  $\geq 5\%$  у 75% пациентов и на  $\geq 10\%$  — у более 25% обследованных больных. Кроме того, выявлено благоприятное действие лираглутида на уровень ХС ЛПНП в плазме крови и систолическое АД. В целом отмечена хорошая переносимость лираглутида, в то же время 10% пациентов были исключены из исследования вследствие развития побочных действий. Побочные эффекты лираглутида отмечались в основном со стороны ЖКТ, и большинство из них были оценены как умеренные. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе лираглутида были тошнота и рвота. Индивидуальная непереносимость отмечена у 20–50% пациентов, зависела от дозы препарата и проявлялась тошнотой. Ощущение подташнивания при приеме препарата наиболее часто отмечали в самом начале применения.

*Эксенатид* представляет собой синтетический пептид, аминокислотная последовательность которого на 53% идентична таковой человеческого гормона — инкретина ГПП-1, что позволяет эксенатиду выступать в роли мощного агониста рецепторов к ГПП-1 у человека. Применение эксенатида у пациентов с СД 2-го типа и избыточной массой тела или ожирением также приводит к прогрессирующему и стойкому уменьшению массы тела. Во всех клинических исследованиях применение эксенатида приводило к достоверному прогрессирующему уменьшению массы тела пациентов, наблюдавшееся уже через 2–4 нед лечения [77–85] у большинства больных с избыточной массой тела. Отмеченный эффект сохранялся в течение 2-летнего периода лечения в рамках открытых исследований [86], являвшихся продолжением плацебо-контролируемых исследований III фазы [78–80]. Установлено дозозависимое влияние эксенатида на массу тела. У лиц, полностью завершивших 2-летний период исследования, терапия эксенатидом в дозе 10 мкг 2 раза в сутки позволила достичь уменьшения массы тела на 1,6; 2,4 и 4,7 кг через 12; 30 и 104 нед лечения соответственно [86]. Уменьшение массы тела было отмечено у 81% больных СД 2-го типа, получавших эксенатид в течение 2 лет, несмотря на то что в протоколе исследования отсутствовали особые требования по соблюдению диеты и программе физических упражнений [86].

Согласно результатам систематического обзора и метаанализа [87], у пациентов, получавших агонисты рецепторов ГПП-1, выявлено более значимое уменьшение массы тела, а также нормализация АД и уровня ХС, независимо от наличия СД 2-го типа. В метаанализ было включено 25 рандомизированных контролируемых исследований (совокупно 10 560 участников), в которых пациенты принимали агонисты ГПП-1 (лираглутид или эксенатид) в течение не менее 20 нед. Уменьшение массы тела наблюдалось у больных как без СД (взвешенная средняя разница составила –3,2 кг; 95% ДИ от –4,3 до –2,1), так и с СД (взвешенная средняя разница –2,8 кг; 95% ДИ от –3,4 до –2,3). При этом наибольшее уменьшение массы тела было связано с более высокими дозами агонистов ГПП-1. Анализ подгрупп пациентов, получавших эксенатид 2 раза в сутки (–2,8 кг; 95% ДИ от –2,9 до –2,7 кг), эксенатид 1 раз в неделю (–2,8 кг; 95% ДИ от –5,2 до –0,3 кг) или лираглутид (–2,2 кг; 95% ДИ от –3,5 до –0,9 кг), выявил достоверное уменьшение массы тела. Дополнительный анализ показал, что агонисты ГПП-1 улучшали показатели систолического и диастолического АД, уровень ХС и контроль гликемии. Авторы заключили, что агонисты ГПП-1, применяемые у пациентов с ожирением, при наличии СД или без него, приводит к клинически значимому положительному воздействию относительно уменьшения массы тела. Также при этом может наблюдаться дополнительное положительное влияние на АД и уровень общего ХС.

Эффективность *таранабанта* — инверсионного агониста каннабиноидных СВ<sub>1</sub>-рецепторов, снижающего аппетит и повышающего расход энергии, изучалась у пациентов с ожирением. В рандомизированном клиническом исследовании [88] показано дозозависимое уменьшение массы тела на фоне 12-недельного приема препарата. Опубликованы данные четырех исследований III фазы клинических испытаний, в двух из которых оценивались польза/риск препарата в низких и высоких дозах, в одном — эффективность терапии у пациентов с СД 2-го типа [89–92]. Через 1 год терапии таранабантом в дозе 0,5; 1 и 2 мг наблюдалось уменьшение массы тела в среднем на 5,0; 5,2 и 6,4 кг соответственно по сравнению с 1,4 кг в группе плацебо (все  $p < 0,001$ ) [92]. Уменьшение массы тела на  $\geq 5$  и  $\geq 10\%$  достигнуто у большего количества пациентов в группах активной терапии по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$  для всех доз). Частота побочных эффектов в группах таранабанта была выше, чем в группе плацебо [92]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [89] применялись более высокие дозы (2, 4 и 6 мг) в течение 104 нед. На основе анализа польза/риск терапия в дозе 6 мг была остановлена в течение 1-го года (пациенты с дозы 6 мг были переведены на 2 мг или плацебо) и в дозе 4 мг — в течение 2-го года (доза снижена с 4 до 2 мг). На 52 нед терапии среднее уменьшение массы тела составило 2,6;

6,6 и 8,1 кг соответственно в группах плацебо и таранабанта в дозе 2 и 4 мг (обе дозы  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо). У лиц, полностью завершивших 2-летний период лечения, изменения массы тела по сравнению с исходными данными были следующими: – 1,4; –6,4 и –7,6 кг соответственно в группах плацебо и таранабанта в дозе 2 и 4 мг (обе дозы  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо). Продemonстрировано, что побочные эффекты значительно повышаются с увеличением дозы, особенно психические нарушения (депрессия, депрессивное настроение, тревога, суицидальные мысли, гнев и агрессия) [89]. Таким образом, данные III фазы исследования показали, что и эффективность, и побочные эффекты ассоциировались с дозированием препарата, причем высокие дозы были более эффективны, но и побочных эффектов было больше. Эти данные послужили основой для прекращения клинических испытаний таранабанта для лечения ожирения.

*Лоркасерин* — мощный и селективный агонист серотониновых 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов с рядом свойств, подобных фенфлураминам, действующим на серотониновые 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторы, и ассоциирующихся с пороками сердца [93]. В клинических исследованиях [94, 95] отмечена выраженная эффективность лоркасерина в уменьшении массы тела по сравнению с плацебо, наряду с хорошим профилем безопасности. В двух клинических исследованиях III фазы испытаний BLOOM (Behavioral modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management) [96] и BLOSSOM (Behavioral modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management) [97] 6380 пациентов с ИМТ 27–45 кг/м<sup>2</sup> были рандомизированы на прием 10 мг лоркасерина 2 раза в сутки или плацебо. Длительность исследования составила 52 нед. Продemonстрировано большее уменьшение массы тела на фоне терапии лоркасеринном по сравнению с плацебо [96, 97]. Анализ объединенных данных исследований показал, что на 52 нед терапии отмечено уменьшение массы тела на 5,8% в группе, применяющих лоркасерин, и 2,5% в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ) [97]. В исследовании BLOOM [96] среднее уменьшение массы тела через 1 год терапии составило  $5,8 \pm 0,2$  кг в основной группе и  $2,2 \pm 0,1$  кг в группе плацебо ( $p < 0,001$ ) и удерживалось в течение 2 лет у 67,9% пациентов основной группы и 50,3% группы плацебо ( $p < 0,001$ ). Уменьшение массы тела достигало более 5% от исходного уровня у 47,1 и 22,6% пациентов основной группы и плацебо соответственно [97]. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, головокружение и тошнота, существенно не отличавшиеся между группами.

В 2010 г. препарат был отвергнут FDA из соображений безопасности, в частности во время экспериментов на моделях у животных были зафиксированы опухоли. Однако по новым данным, риск развития рака у лиц при применении препарата незначителен. А вот риск развития АГ и других побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы сохраняется. В мае 2012 г. Экспертный совет FDA рекомендовал к одобрению препарат лоркасерин для уменьшения массы тела, несмотря на сохраняющиеся сомнения в безопасности препарата для сердечно-сосудистой системы. Если FDA одобрит препарат, он станет первым новым лекарственным средством для уменьшения массы тела, доступным на американском рынке за последние 10 лет.

*Тезофензин* — ингибитор обратного нейронального захвата медиаторов серотонина, дофамина и норадреналина в структурах мозга, ответственных за аппетит. Его эффект достигается за счет подавления чувства голода и быстрого насыщения при приеме пищи. Первоначально тезофензин разрабатывался для лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера, однако в ходе исследования [98] установлена способность препарата уменьшать массу тела. Причем этот эффект носил дозозависимый характер. Так, среднее изменение массы тела у пациентов с ожирением на фоне 14-недельной терапии тезофензином в дозе 0,125; 0,25; 0,5 и 1,0 мг составило 2,1; 8,2; 14,1 и 20,9% соответственно [98]. В целом у 32,1% пациентов отмечено уменьшение массы тела не менее чем на 5% на фоне терапии тезофензином ( $p < 0,001$  в дозе 0,25; 0,5 и 1,0 мг по сравнению с плацебо). Из нежелательных явлений отмечено увеличение ЧСС с повышением дозы препарата. Изменений АД в основной группе не выявлено. Еще одним

доказательством было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [99], включавшее 203 пациента с ожирением, средняя масса тела которых составляла чуть более 100 кг. Всем больным назначалась диета, а также прием тезофензина в одной из 3-х дозирований либо плацебо. Период наблюдения составил 6 мес. У пациентов, принимавших тезофензин в дозе 0,25; 0,5 и 1,0 мг, отмечалось уменьшение массы тела соответственно на 6,7; 11,3 и 12,8 кг, что достоверно превышало данные группы плацебо ( $p < 0,0001$ ). Доля больных, достигших уменьшения массы тела на  $\geq 5$  кг составила 59, 87 и 91% на фоне терапии тезофензином в дозе 0,25; 0,5 и 1,0 мг соответственно по сравнению с 29% в контрольной группе. Применение тезофензина сопровождалось существенным увеличением ЧСС во всех исследуемых группах, а в группе лиц, получавших наиболее высокую дозу препарата, — повышением АД и высокой частотой изменения настроения [99]. В связи с этим в III фазе клинических испытаний, согласованной с FDA, изучается эффективность и безопасность тезофензина в двух дозах 0,5 и 0,25 мг.

*Цетилистат* — ингибитор липазы поджелудочной железы, фермента, который расщепляет триглицериды в кишечнике. Инактивированные ферменты не способны гидролизовать триглицериды жиров пищи до абсорбируемых свободных жирных кислот и моноглицеридов. Этот препарат подобен, разрешенному FDA, орлистату, но в связи с различной молекулярной структурой, предполагается, что он отличается лучшей переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов. Фаза I клинических испытаний у пациентов с ожирением окончена в 2006 г. Лечение цетилистатом в 3 дозах (60, 120 и 240 мг) в течение 12 нед привело к значительно большему уменьшению массы тела, чем в группе плацебо. Кроме того, доля пациентов, достигших, по крайней мере, уменьшения начальной массы тела на 5%, была больше во всех 3-х группах лечения, чем в группе плацебо. Во II фазе клинических испытаний [100] участвовало 612 пациентов с ожирением и СД, рандомизированных на прием цетилистата или плацебо. Длительность исследования составила 12 нед. Продемонстрировано, что лечение цетилистатом в дозе 80 и 120 мг приводило к значительному уменьшению массы тела по сравнению с плацебо (3,85 и 4,32 против 2,86 кг соответственно). При этом уменьшение массы тела было схожим с результатами терапии орлистатом (3,78 кг). Отмечена хорошая переносимость цетилистата и меньшая частота отмены препарата вследствие побочных действий. Так, количество нежелательных эффектов на ЖКТ составляло 12% для орлистата и 1–3% — для цетилистата [101]. Однако причины для этих различий неясны. В настоящее время в Японии проводится III фаза клинических испытаний целистата.

*Налтрексон* — длительно действующий антагонист опиоидных рецепторов, обладающий высокой афинностью к последним. Препарат применяется для лечения опиоидной и алкогольной зависимости, однако в лечебной группе на фоне терапии отмечено снижение потребления пищи, приводящее к уменьшению массы тела. Предполагается, что опиоидные рецепторы в ЦНС связаны с активацией пищевого поведения. Экспериментально установлено, что введение налоксона у крыс приводит к кратковременному снижению потребления пищи посредством блокады  $\mu$ -эндорфина [102]. В клинических исследованиях [103, 104] с применением налтрексона (аналога налоксона) наблюдались неодинаковые эффекты относительно уменьшения массы тела у лиц с избыточной и недостаточной массой тела.

### **Комбинированная терапия**

*Комбинация бупропион/налтрексон* (оба препарата с замедленным высвобождением действующего вещества (sustained release — SR) — препарат Contrave). Указанный препарат появился после того, как было установлено, что налтрексон блокирует опосредованное  $\mu$ -эндорфином ингибирование проопиомеланокортина (ПОМК) — прогормона, поддерживающего секрецию  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующего гормона ( $\alpha$ -MSH), в то время как бупропион (через дофаминовые рецепторы) активирует нейроны ПОМК и усиливает секрецию анорексигенного нейропептида  $\alpha$ -MSH в

гипоталамусе [105–107]. Комбинация бупропион–налтрексона действует на процессы мотивации приема пищи (эффект дофамина) и удовольствие/вкусовые качества еды (опиоидный эффект) [108]. В клиническом исследовании [105] по оценке эффективности различных доз комбинации налтрексон/бупропион показано, что повышение дозы налтрексона не приводило к большему уменьшению массы тела. При этом в течение 24 нед терапии сохранялось уменьшение массы тела. Продемонстрировано, что на фоне комбинированной терапии налтрексон SR/бупропион SR, проводимой в течение 24 нед, наблюдалось значительное улучшение симптомов депрессии, уменьшение массы тела и улучшение контроля питания при избыточной массе тела и ожирении у женщин с депрессией [109].

В рандомизированное контролируемое исследование COR-1 (Contrave Obesity Research 1) [110] включено 1742 пациентов с ИМТ 30–45 кг/м<sup>2</sup> и легкой степенью ожирения или с ИМТ 27–45 кг/м<sup>2</sup> и высоким содержанием ХС ЛПНП или высоким АД. В соответствии с дизайном исследования больным назначали низкокалорийную диету и физические нагрузки и 1 из 3 режимов терапии:

1) налтрексон с замедленным высвобождением действующего вещества SR в дозе 32 мг/сут + бупропион SR в дозе 360 мг/сут в одной таблетке с фиксированными дозами препаратов (группа NB32);

2) налтрексон SR в дозе 16 мг/сут + бупропион SR 360 мг/сут в одной таблетке с фиксированными дозами препаратов (группа NB16);

3) группа плацебо.

Длительность исследования составила 56 нед. Средняя масса тела пациентов до исследования составляла около 100 кг (220 фунтов). После проведенного лечения отмечено уменьшение массы тела на 1,4 кг в группе плацебо, 4,9 кг — в группе NB16 и 6,1 кг — в группе NB32. Доля пациентов, достигших уменьшения массы тела на 5% или более, также была различной для каждой из групп: 48% — в группе NB32, 39% — в группе NB16 и 16% — в группе плацебо. Большая часть пациентов из группы NB32 (25%) и группы NB16 (20%) уменьшили массу тела на более чем 10% по сравнению с группой плацебо (7%). При этом уменьшение массы тела от 5 до 10% способствовало лучшему контролю содержания глюкозы в плазме крови, снижению уровня ХС в плазме крови и риска развития АГ.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование COR-диабет [111] было включено 505 больных с избыточной массой тела или ожирением и СД 2-го типа (уровень HbA<sub>1C</sub> от 7 до 10%, в среднем 8%), рандомизированных на комбинированную терапию налтрексон SR 32 мг/бупропион SR 360 мг или плацебо. Длительность исследования составила 56 нед. Продемонстрировано значительное уменьшение массы тела в группе комбинированной терапии налтрексон/бупропион (5 против 1,8%,  $p < 0,001$ ). При этом уменьшение массы тела  $\geq 5\%$  отмечено у 44,5% пациентов в основной группе по сравнению с 18,9% в группе плацебо. Показано улучшение контроля гликемии в группе комбинированной терапии по сравнению с группой плацебо. При этом целевой уровень HbA<sub>1C</sub>  $< 7\%$  достигнут более чем у 44% пациентов в группе комбинированной терапии по сравнению с 26% в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Авторы заключили, что в целом изучаемая комбинация препаратов хорошо переносилась. Наиболее частым побочным эффектом была тошнота.

Однако в феврале 2011 г. FDA приостановил продажу лекарственного средства, объясняя такое решение необходимостью дополнительного исследования его побочных эффектов.

*Комбинация бупропион/зонисамид.* Комбинация бупропиона с противосудорожным препаратом зонисамидом оценена в трех исследованиях II фазы клинических испытаний [112–114]. Зонисамид имеет многокомпонентный механизм действия: оказывает ингибиторное действие на вольтажзависимые натриевые каналы и кальциевые каналы T-типа, усиливает высвобождение гамма-аминомасляной кислоты и

подавляет высвобождение глутамата [112]. При лечении зонисамидом наблюдается тенденция к уменьшению массы тела [115]. В рандомизированном клиническом исследовании [113] у пациентов, получавших в течение 24 нед комбинированную терапию бупропионом с зонисамидом, отмечено большее уменьшение массы тела (9,2%), чем в группах монотерапии бупропионом, зонисамидом и плацебо (6,6; 3,6% и 0,4% соответственно). Подобные результаты были получены в рандомизированном открытом исследовании [112]. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, тошнота и бессонница. Отмечено большее уменьшение массы тела на фоне комбинированной терапии бупропион/зонисамид, чем при комбинации бупропион/налтрексон за одинаковый период наблюдения [112].

*Комбинированная терапия фентермином с фенфлюрамином.* В 28-недельном рандомизированном клиническом исследовании по оценке эффективности указанной комбинации у пациентов с ожирением выявлено существенное уменьшение массы тела по сравнению с плацебо (15,5 против 4,9%,  $p < 0,001$ ). Однако в 1997 г. фенфлюрамин был отозван с рынка США в связи с появлением данных о формировании легочной гипертензии и клапанных пороков сердца на фоне применения указанным препаратом [116].

*Комбинация фентермин/топирамат.* Топирамат — агонист гамма-аминомасляной кислоты, относится к противосудорожным препаратам, опробованным в качестве монотерапии для уменьшения массы тела [116]. Предполагается, что снижение аппетита под действием этого препарата связано с каинат/АМПК-подтипом глутаматными рецепторами, потенциалозависимыми натриевыми каналами и активностью гамма-аминомасляной кислоты [117]. Однако точный механизм действия топирамата на уменьшение массы тела не известен. В ряде рандомизированных клинических исследований отмечено, что по сравнению с плацебо монотерапия топираматом приводила к существенному уменьшению массы тела, что было отмечено в течение всего периода исследования [116]. Опасения относительно побочных эффектов со стороны ЦНС и периферической нервной системы привели к III фазе испытаний топирамата, которые вследствие высокой частоты нежелательных явлений были остановлены. Предположения о лучшей переносимости топирамата с замедленным высвобождением не подтвердились. Имеются данные об эффективности комбинации топирамата с контролируемым высвобождением и фентермина в низкой дозе при лечении ожирения [118]. В рандомизированном клиническом исследовании 28-недельная терапия комбинацией фентермин/топирамат приводила к уменьшению массы тела на 9,2% по сравнению с монотерапией топираматом, фентермином и плацебо на 6,4; 6,1 и 1,7% соответственно [119]. Оценка переносимости и безопасности комбинированной терапии (исследования EQUATE, EQUIP, CONQUER) позволила установить такие побочные эффекты, как учащение пульса, психические нарушения (депрессия, суицидальные мысли, нарушение памяти и концентрации внимания), а также врожденные аномалии [120]. В соответствии с данными о переносимости и безопасности осенью 2010 г. FDA отклонила утверждение комбинации психостимулятора фентермина и противосудорожного средства топирамата (Qnexa).

*Комбинации прамлинтида.* Нейрогормональный контроль массы тела включает комплекс взаимодействий между лептином и амилином. Экспериментально установлено, что у грызунов с ожирением лечение амилином и лептином сопровождалось существенным уменьшением массы тела за счет снижения массы жировой ткани. Эти данные послужили основой для появления нового комбинированного препарата, включающего прамлинтид (аналог природного гормона амилина) и метрелептин (metreleptin) (аналог человеческого гормона лептина), синтезируемого адипоцитами, — важного регулятора энергетического обмена, участвующего в контроле массы тела. В небольших клинических исследованиях отмечено, что комбинированная терапия прамлинтида с метрелептином оказалась более эффективной в уменьшении массы тела,

чем монотерапия каждым в отдельности. Так, через 20 нед лечения уменьшение массы тела на фоне комбинированной терапии прамлинтид/метрелептин составило  $12,7 \pm 0,9\%$  по сравнению с  $8,4 \pm 0,9\%$  в группе прамлинтида ( $p < 0,001$ ) и  $8,2 \pm 1,3\%$  в группе метрелептина ( $p < 0,01$ ) [121]. Поэтому комбинацию прамлинтида с метрелептином стали рассматривать как новый интегрированный нейрогормональный подход в фармакотерапии ожирения. Однако в августе 2011 г. на этапе II фазы клинических испытаний было объявлено о прекращении испытаний комбинированного препарата прамлинтид/метрелептин для лечения ожирения.

Имеются клинические данные по оценке эффектов прамлинтида в комбинации с сибутрамином и фентермином. В открытом исследовании [122], включавшем пациентов с ожирением, уменьшение массы тела на фоне 24-недельной комбинированной терапии прамлинтида с сибутрамином составило  $11,1 \pm 1,1\%$ , в группе, получавших прамлинтид с фентермином, —  $11,3 \pm 0,9\%$ , монотерапии прамлинтидом —  $3,7 \pm 0,7\%$  и  $2,2 \pm 0,7\%$  — в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Общими побочными эффектами комбинированной терапии были тошнота и учащенное сердцебиение. Отмечено значительное повышение ЧСС и АД на фоне комбинированной терапии прамлинтид/сибутрамин ( $3,1 \pm 1,2$  уд./мин,  $p < 0,05$ ;  $2,7 \pm 0,9$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ) и прамлинтид/фентермин ( $4,5 \pm 1,3$  уд./мин,  $p < 0,01$ ;  $3,5 \pm 1,2$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). В настоящее время изучается эффективность комбинированной терапии прамлинтидом с агонистом рецепторов ГПП-1 — эксенатидом для лечения ожирения у пациентов с СД и без этого заболевания [Meade].

### **Заключение**

Как и многие другие проблемы здравоохранения национального и глобального уровня, профилактика и лечение ожирения далеки от решения, что определяется как многими исходными факторами и условиями, так и поликомпонентностью собственно задачи. Основой лечения является жесткое соблюдение образа жизни, повышение физической активности и изменение пищевых привычек. Несмотря на то что анорексигенные препараты являются основными фармакотерапевтическими средствами для лечения ожирения, необходимо помнить, что механизм действия этих препаратов часто ведет к возникновению потенциально неблагоприятных побочных эффектов. При планировании медикаментозной терапии следует основываться на индивидуальной для пациента оценке польза/риск применения анорексигенных препаратов. В настоящее время для долговременной терапии ожирения одобрен только орлистат. В то же время приоритетным является разработка новых лекарственных средств, воздействующих на различные нарушения в системе регуляции энергетического обмена и позволяющих не только уменьшить массу тела, но и противодействующих развитию рецидивов заболевания.

*Список литературы находится в редакции.*