



Фармакотерапия ожирения: что нового?

© Е.А. Трошина, Е.В. Ершова*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Изменение образа жизни, лежащее в основе лечения ожирения, часто бывает недостаточно для клинически значимого снижения массы тела, особенно при наличии коморбидных состояний и заболеваний (сахарного диабета 2-го типа, атерогенных дислипидемий, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, желчно-каменной болезни, гиперурикемии и подагры, синдрома обструктивного апноэ во сне, синдрома поликистозных яичников, других нарушений менструального цикла и т.д.). Доступность в нашей стране до недавнего прошлого только двух препаратов для лечения ожирения крайне ограничивало выбор в случае противопоказаний к тому или другому из них или каких-либо побочных эффектов. Регистрация в России в 2016 г. нового препарата для лечения пациентов с ожирением (в том числе морбидным или осложненным сопутствующими заболеваниями и состояниями) — аналога человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутид в дозе 3 мг, Саксенда) — существенно расширило возможности лечения этого хронического заболевания.

Ключевые слова: ожирение, орлистат, сибутрамин, лираглутид, аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1.

Pharmacotherapy of obesity: what's new?

© Ekaterina A. Troshina, Ekaterina V. Ershova*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The lifestyle change that underlies the treatment of such a prevalent chronic disease as obesity is often insufficient to successfully clinically relevant reduce body weight, especially in the presence of comorbid conditions and diseases (type 2 diabetes, atherogenic dyslipidemia, arterial hypertension, ischemic heart disease, hyperuricemia and gout, obstructive sleep apnea syndrome, polycystic ovary syndrome and other menstrual irregularities etc.). The availability in our country until recently, only two drugs for the treatment of obesity is extremely limited choice in the case of existing contraindications to this or another drug or the appearance of any side effects. The registration in Russia in 2016 of a new drug for the treatment of obese patients, including morbid or complicated concomitant diseases and conditions, an analogue of human glucagon-like peptide-1 — liraglutide in a dose of 3.0 mg, has replenished the arsenal of obesity pharmacotherapy and substantially extended capabilities of management of obesity and overweight including patients with severe comorbidities.

Keywords: obesity, orlistat, sibutramine, liraglutide, analogue of human glucagon-like peptide-1.

Введение

Темпы распространения ожирения как в экономически развитых, так и в развивающихся странах, сопоставимы с масштабами эпидемии. Катастрофический рост распространенности ожирения, согласно опубликованным сведениям ВОЗ [1], привел к тому, что в 2014 г. более 1,9 млрд взрослых (18 лет и старше) лиц имели избыточный вес, из них 600 млн человек страдали ожирением. Если такие тенденции сохранятся, то к 2030 г. около 60% мирового населения, т.е. 3,3 млрд человек, могут иметь избыточный вес (2,2 млрд) или ожирение (1,1 млрд) [2]. Ассоциированные с ожирением заболевания, такие как сахарный диабет 2-го типа (СД 2), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца и др., представляют собой глобальную медицинскую проблему, сопряженную со значительно возрастающим риском заболеваемости и смертности, существенным ростом расходов на здравоохранение и значительно ухудшающую качество жизни больных [1, 3]. ВОЗ относит ожирение к числу пяти основных факторов риска смерти. На лечение заболеваний, ассоциированных с ожирением, приходится около 70% затрат на здравоохранение. Риск смертности значимо увеличивается при индексе массы тела (ИМТ) >30 кг/м². При

ИМТ >40 кг/м² смертность в возрастной группе 35—45 лет увеличивается в 6 раз; в возрастной группе 25—30 лет смертность в 12 раз выше, чем у лиц того же возраста без ожирения.

Поскольку снижение массы тела позволяет уменьшить риск развития сопутствующих ожирению заболеваний, существенно повлиять на сроки их манифестации или способствовать их более благоприятному течению [4—7], вопросы консервативного лечения ожирения становятся чрезвычайно актуальными.

Модификация образа жизни, основанная на коррекции питания и расширении объема физической нагрузки, является краеугольным камнем лечения пациентов с ожирением, в том числе морбидным. Однако далеко не всем пациентам удается изменить прочно укоренившиеся привычки в питании и образе жизни и достичь положительных результатов лечения.

Известно, что пациентам с ожирением, осложненным сопутствующими заболеваниями (СД 2, АГ, атеросклерозом, синдромом обструктивного апноэ сна, артрозом, подагрой и т.д.), труднее снизить массу тела, поскольку такие состояния затрудняют выполнение врачебных рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам. Этими трудностями и продиктована необходимость включения фармакопрепаратов

в комплексное лечение ожирения. Фармакотерапия позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых пищевых привычек, способствует длительному удержанию сниженной массы тела.

Поскольку ожирение представляет собой хроническое заболевание с частыми рецидивами, требующее длительного пожизненного лечения и последующего наблюдения, краткосрочная терапия малоэффективна.

У больных с осложненным ожирением лечение должно быть продолжено, даже если незначительное снижение массы тела сопровождается улучшением состояния здоровья и метаболических показателей.

Поэтому к основным задачам фармакотерапии относятся достижение эффективного снижения массы тела (более 10% от исходной), компенсация имеющихся метаболических нарушений, улучшение переносимости лечения и повышение приверженности к нему, а также предотвращение рецидивов заболевания.

Препараты для лечения ожирения должны иметь известный механизм действия, значимо снижать массу тела, положительно влиять на метаболические нарушения, сопутствующие ожирению (дислипидемию, СД 2, АГ и т.д.), иметь приемлемый профиль переносимости, не вызывать зависимости, быть эффективными и безопасными при длительном применении.

Современная фармакотерапия ожирения

До недавнего времени на российском фармацевтическом рынке были представлены только два лекарственных препарата для лечения ожирения — орлистат и сибутрамин [5–8].

Орлистат

Препарат периферического действия, оказывает терапевтический эффект в пределах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и не обладает системным действием. Являясь специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз, орлистат препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров, поступающих с пищей (около 30%), создавая тем самым дефицит энергии, что приводит к снижению массы тела. Одновременно он уменьшает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, таким образом, снижая растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя снижению гиперхолестеринемии, причем независимо от степени снижения массы тела. К побочным эффектам препарата относятся жирный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, императивные позывы на дефекацию, учащение дефекации и недержание кала, боли в животе, выделение газов с некоторым количеством кишечного отделяемого.

Выраженность и продолжительность побочных эффектов напрямую зависят от приверженности пациентов лечению и соблюдения рекомендаций по ограничению жиров в пище. Побочные эффекты орлистата дополнительно побуждают пациентов следовать этим рекомендациям. Нежелательные явления учащаются при повышении содержания жира в рационе, возникают на ранних этапах лечения (первые 3 мес), а при условии ограничения жиров в пище слабо выражены и транзиторны.

Оптимальной дозой препарата является 120 мг 3 раза в сутки во время еды или не позже чем через час после нее. Увеличение дозы не повышает эффективности. Коррекции дозы у больных пожилого возраста и при нарушении функции печени или почек не требуется. Препарат противопоказан при обострении панкреатита и заболеваниях, сопровождающихся диареей, синдромом мальабсорбции, холестазом, при повышенной чувствительности к самому препарату или любым его компонентам.

Применение орлистата приводит к эффективно-му снижению массы тела и ИМТ более чем у 80% больных. На фоне приема препарата происходит уменьшение ассоциированных с ожирением факторов риска и заболеваний. Безопасность длительного применения (до 4 лет непрерывного приема), а также эффективность профилактики СД 2 были продемонстрированы в исследовании XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects). Длительное применение препарата в сочетании с изменением образа жизни приводило к более выраженному снижению массы тела и статистически значимо уменьшало заболеваемость СД 2 по сравнению с одним лишь изменением образа жизни. Кроме того, лечение приводило к значимому и стойкому снижению таких сердечно-сосудистых факторов риска, как артериальное давление (АД) и уровень атерогенных фракций липидов, причем положительное влияние на липидный спектр обеспечивалось не только снижением массы тела, но и прямым, не зависящим от степени ее снижения влиянием препарата на всасывание холестерина [5]. Получены также данные о положительном влиянии орлистата на углеводный обмен: лечение препаратом приводит к уменьшению выраженности таких составляющих метаболического синдрома, как гипергликемия натощак, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. S. Heuvelink и соавт. [7] показали, что в группе пациентов, принимавших орлистат, нарушение толерантности к глюкозе с последующим развитием СД 2 регистрировалось вдвое реже, чем в группе получавших плацебо (3,0 и 7,6% соответственно). При этом число больных, у которых на фоне приема препарата углеводный обмен нормализовался, наоборот, оказалось значительно выше (71,6 и 49,1% соответственно).

Поскольку механизм действия орлистата заключается в ограничении всасывания жиров, его длитель-

ное применение потенциально может привести к дефициту жирорастворимых витаминов, в частности витамина 25(OH)D, и, как следствие, к нарушению обмена кальция. В некоторых работах было показано, что у женщин в постменопаузе лечение ожирения орлистатом не меняет содержания 25(OH)D, однако при более длительном применении препарата (12 мес) отмечалось значимое снижение содержания витамина [8, 9]. Таким образом, всем пациентам, которые получают лечение орлистатом, особенно женщинам в постменопаузе, рекомендуется дополнительный прием мультивитаминов, включая кальций и 25(OH)D, причем орлистат и витамины не следует принимать одновременно.

Орлистат повышает вероятность образования камней в желчном пузыре, поскольку торможение липолиза уменьшает высвобождение жирных кислот в просвет кишечника, что необходимо для стимуляции секреции холецистокинина и сокращения желчного пузыря. Поскольку орлистат ингибирует расщепление лишь 30% жиров, поступающих с пищей, рациональное потребление жиров не приводит к снижению моторики желчного пузыря.

Сибутрамин

Сибутрамин, препарат для лечения ожирения с двойным механизмом действия, является ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, дофамина в синапсах центральной нервной системы. Препарат усиливает и пролонгирует чувство насыщения, тем самым уменьшая количество потребляемой пищи. С другой стороны, сибутрамин увеличивает энергозатраты организма, что в совокупности приводит к отрицательному балансу энергии. Таким образом, препарат облегчает пациентам выполнение врачебных рекомендаций по питанию.

На фоне приема сибутрамина $\frac{1}{3}$ больных удаётся снизить вес более чем на 10% [6].

В качестве начальной дозы сибутрамин назначают по 10 мг утром, ежедневно, независимо от приема пищи. Если масса тела за первый месяц лечения снизилась менее чем на 2 кг, рекомендуется увеличить дозу до 15 мг при условии хорошей переносимости препарата. Если по прошествии следующего месяца масса тела уменьшилась менее чем на 2 кг, или за 3 мес приема менее чем на 5% от исходной, лечение считается неэффективным. Максимальный период терапии сибутрамином — 2 года. При наличии СД 2 лечение начинают сразу с 15 мг. Потеря менее 2 кг за первый месяц терапии не требует отмены препарата, поскольку больные с СД 2 медленнее снижают вес. При этом даже незначительное снижение массы тела сопровождается улучшением показателей углеводного обмена. Как показало исследование STORM, около 54% пациентов снизили массу тела более чем на 10% в течение 6 мес приема, и снижен-

ная за указанный период масса тела сохранялась на протяжении 2 лет лечения. Положительно влияя на антропометрические параметры, сибутрамин оказывает благоприятный эффект в отношении метаболических нарушений. Его применение сопровождается уменьшением уровня триглицеридов на 20% и повышением уровня липопротеинов высокой плотности на 21%, что существенно снижает сердечно-сосудистый риск [10].

Учитывая, однако, такие возможные побочные эффекты препарата, как повышение АД на 1—3 мм рт.ст. и учащение пульса на 3—7 уд. в мин, назначать препарат пациентам с ожирением и часто сопутствующей ему АГ можно лишь после коррекции последней. Препарат нельзя назначать пациентам с неконтролируемой АГ, ишемической болезнью сердца, декомпенсированной сердечной недостаточностью, нарушением ритма сердца, цереброваскулярными заболеваниями (инсультом, транзиторными нарушениями мозгового кровообращения), тяжелыми поражениями печени и почек, а также при одновременном приеме или ранее, чем через 2 нед после отмены ингибиторов моноаминоксидазы или других препаратов, действующих на центральную нервную систему (в том числе антидепрессантов).

Такие побочные эффекты, как тошнота, потеря аппетита, запор, сухость во рту, изменение вкуса, бессонница, головная боль, возбуждение, потливость обычно слабо выражены, отмечаются лишь в начале лечения и, как правило, не требуют отмены терапии.

При лечении сибутрамином необходимо врачебное наблюдение. Контролировать АД и пульс следует у всех больных до начала лечения, далее с 1-го по 3-й мес лечения каждые 2 нед, с 4-го по 6-й мес — ежемесячно, с 6-го по 12-й мес — каждые 3 мес.

Препарат отменяют при учащении пульса более чем на 10 уд./мин, повышении АД более чем на 10 мм рт.ст., а также при АД >140/90 мм рт.ст. у лиц с ранее компенсированной АГ, при прогрессировании одышки, появлении болей в груди или отеков суставов.

Предиктором успешного снижения и долговременного удержания массы тела является потеря более 2 кг за первые месяцы лечения или более 5% от исходной массы за 3 мес. У женщин, особенно молодого возраста, успех лечения регистрируется чаще, чем у мужчин. Чем выше исходный ИМТ, тем более интенсивного снижения веса можно ожидать. Наличие же сопутствующих ожирению заболеваний предопределяет медленную потерю веса.

Представляет интерес досрочно завершённое исследование SCOUT [11] — первое проспективное исследование связи между снижением массы тела при долгосрочной фармакотерапии ожирения (сибутрамином) и сердечно-сосудистыми исходами (сердечно-сосудистая смерть, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт). Результаты рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого иссле-

дования с включением 10 744 человек с избыточным весом или ожирением (средний возраст 63 года) в 300 центрах 17 стран мира показали, что пациенты с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, длительно применявшие сибутрамин, имели повышенные риски нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта, но не сердечно-сосудистой смертей или смертности от всех причин. Эти результаты привели к отзыву препарата сибутрамин на территории Европейского союза и США.

В России препарат в настоящее время не отозван; он остается одобренным средством терапии ожирения. С января 2008 г. сибутрамин входит в утвержденный правительством список сильнодействующих препаратов, что означает отпуск только по рецепту.

Лираглутид 3 мг

Доступность в нашей стране только двух препаратов для лечения ожирения с необходимостью строгого соблюдения показаний и противопоказаний к их назначению крайне ограничивала возможность терапии этого состояния. Весной 2016 г. в России был зарегистрирован первый аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) для лечения ожирения — **лираглутид** в дозе 3 мг (Саксенда). До этого лираглутид в дозах 1,2 и 1,8 мг в день использовался под названием Виктоза для лечения СД 2. ГПП-1 представляет собой физиологический регулятор аппетита и потребления пищи. Лираглутид на уровне гипоталамуса активирует рецепторы ГПП-1, усиливая сигналы о насыщении и ослабляя сигналы о голоде, что способствует уменьшению массы тела. Кроме того, лираглутид стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина и уменьшает парадоксальную гипергликемию (характерную для пациентов с нарушениями углеводного обмена), а также способствует сохранению функционирующего пула β -клеток.

Эффективность и безопасность лираглутида в дозе 3 мг в сутки при лечении пациентов с ожирением была исследована в серии рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, входивших в программу SCALE (the Satiety and Clinical Adiposity — Liraglutide Evidence in nondiabetic and diabetic individuals). Эта программа, охватившая более 5 000 пациентов, явилась той доказательной базой данных, которая позволила зарегистрировать препарат в США, Европе и России. Программа включала 4 исследования — «SCALE, ожирение и предиабет», «SCALE, диабет», «SCALE, поддержание массы тела» и «SCALE, апноэ во сне».

Исследование «SCALE, ожирение и предиабет» продолжительностью 56 нед проводилось на базе 191 клинического центра в 27 странах мира с участием 3731 пациента с ожирением или избыточной массой тела в сочетании с дислипидемией и/или АГ. В России участвовало 160 пациентов. Все пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, по-

лучавшие лираглутид 3 мг ($n=2487$) либо плацебо ($n=1244$) в качестве дополнения к диетотерапии и физическим нагрузкам. Равноправными конечными точками являлись изменение массы тела и доля пациентов, у которых масса тела снизилась на $\geq 5\%$. Через 56 нед среднее снижение массы тела в группе лираглутида составило $8,0 \pm 6,7\%$ ($8,4 \pm 7,3$ кг) по сравнению с $2,6 \pm 5,7\%$ ($2,8 \pm 6,5$ кг) в группе плацебо.

Снижение массы тела на 5% и более было достигнуто у 63,2% пациентов в группе лираглутида и у 27,1% пациентов в группе плацебо; снижение массы тела на 10% отмечалось, соответственно, у 33,1 и 10,6% больных ($p < 0,001$). Распространенность предиабета среди пациентов с исходно установленным диагнозом через 56 нед в группе лираглутида снизилась в два раза (с 61,4 до 30,8%), тогда как в группе плацебо увеличилась (с 60,9 до 67,3%) [12]. Через 56 нед пациенты с исходным предиабетом продолжили участие в исследовании общей продолжительностью до 3 лет и были повторно рандомизированы в соотношении 2:1 для назначения лираглутида 3 мг ($n=1505$) или плацебо ($n=749$). За 3 года СД 2 был зарегистрирован у 26 (2%) человек, получавших лираглутид 3 мг, и у 46 (6%) — в группе плацебо. Кроме того, время до манифестации СД 2 у пациентов, получавших лираглутид, было в 2,7 раза больше, чем в группе плацебо, что свидетельствовало о существенном снижении риска развития СД 2 на фоне приема лираглутида — на 80% (ОШ=0,21; 95% ДИ 0,13—0,34). За 3 года снижение веса у пациентов, получавших лираглутид 3 мг и плацебо, составило соответственно 6,1 и 1,9% от исходного [13].

В исследовании «SCALE, ожирение и предиабет» оценивалась также динамика кардиометаболических факторов риска на фоне снижения веса. Через 56 нед терапии систолическое АД снизилось в группе лираглутида 3 мг на $4,2 \pm 12,2$ мм рт.ст., что было значимо больше, чем в группе плацебо ($1,5 \pm 12,4$ мм рт.ст.). Кроме того, в группе лираглутида отмечалось более выраженное по сравнению с плацебо улучшение таких кардиометаболических параметров, как липидный спектр крови, уровень высокочувствительного С-реактивного протеина, ингибитора-1 активатора плазминогена и адипонектина.

В исследовании «SCALE, поддержание массы тела» длительностью 56 нед, проведенного на базе 36 исследовательских центров с участием 422 пациентов, оценивалась эффективность лираглутида 3 мг в поддержании массы тела после ее снижения с помощью низкокалорийной диеты у больных с ожирением или избыточной массой тела в сочетании с дислипидемией и/или АГ. В течение вводного периода длительностью от 4 до 12 нед проводили диетотерапию (суточный калораж 1200—1400 ккал) и рекомендовалось повышение физической активности (быстрая ходьба продолжительностью не менее 150 мин в нед). После вводного периода пациенты, добившиеся сниже-

ния массы тела на 5% и более, были рандомизированы в соотношении 1:1 для назначения лираглутида 3 мг или плацебо на срок 56 нед. На фоне применения лираглутида в дозе 3 мг дополнительное снижение массы тела составило в среднем 6,2% (0,2% на плацебо). Среди получавших лираглутид 3 мг доля участников, сохранивших достигнутое за вводный период снижение массы тела на 5% и более, была существенно выше (81,4%), чем в группе плацебо (48,9%). После завершения исследования на протяжении 12 нед в группе больных, получавших лираглутид 3 мг, сохранялось достигнутое снижение массы тела (на 4,1%), тогда как среди больных, получавших плацебо, наблюдалась прибавка веса (+0,3%) [14]. Таким образом была подтверждена эффективность лираглутида в дозе 3 мг 1 раз в сутки в комбинации с изменением образа жизни в отношении длительного поддержания клинически значимого снижения массы тела. Кроме того, лираглутид 3 мг снижал некоторые факторы сердечно-сосудистого риска (окружность талии, уровень глюкозы плазмы натощак, АД и др.).

В исследовании «SCALE, диабет» длительностью 56 нед, проведенного на базе 126 клинических центров из 9 стран с участием 846 пациентов, оценивалась эффективность различных доз лираглутида (3 и 1,8 мг) в отношении снижения массы тела у больных СД 2. К моменту завершения исследования снижение массы тела составило 6,1% на дозе 3 мг, 4,7% — на дозе 1,8 мг, 1,9% — на плацебо. Число пациентов, достигших потери массы тела на 5% и более, также было существенно выше в группе пациентов, принимавших лираглутид в дозе 3 мг. Доля больных, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ на фоне терапии лираглутидом 3 мг, составила 69,2% (по сравнению с 27,2% — на плацебо) [15].

В исследовании «SCALE, апноэ во сне» длительностью 32 нед, проведенного на базе 40 клинических центров с участием 359 пациентов с ожирением, страдавших обструктивным апноэ во сне умеренной или тяжелой степени, после рандомизации в соотношении 1:1 участникам назначали либо лираглутид 3 мг, либо плацебо. В основной группе наряду с более значительным снижением массы тела (на 5,7% от исходной в сравнении с 1,6% на плацебо), удалось добиться и более существенного снижения индекса апноэ/гипопноэ (–12,2 эпизодов/ч в сравнении с –6,1 эпизодов/ч на плацебо) [16].

Таким образом, данные программы клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность лираглутида в дозе 3 мг в отношении снижения массы тела и удержания достигнутых результатов у лиц с ожирением и избыточной массой тела, независимо от наличия у них СД 2 и других сопутствующих заболеваний. Это сопровождалось существенным снижением сердечно-сосудистого риска при хорошем профиле переносимости и безопасности.

Согласно инструкции, препарат вводится подкожно один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи, в область живота, бедра или плеча. Начальная доза составляет 0,6 мг в сутки. Доза увеличивается на 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической дозы 3 мг в сутки. При отсутствии снижения массы тела за 12 нед на 5% от исходной лечение прекращают. Среди побочных эффектов отмечаются в первую очередь диспепсические явления (снижение аппетита, тошнота, рвота, запор, диарея), которые возникают, как правило, в первые недели лечения и в большинстве случаев имеют проходящий характер, не требуя отмены терапии.

Поскольку лираглутид у грызунов может индуцировать медуллярный рак щитовидной железы, препарат противопоказан больным с медуллярным раком щитовидной железы в анамнезе, а также при синдроме множественной эндокринной неоплазии 2-го типа. При ожирении и в случаях выраженного снижения массы тела увеличивается концентрация холестерина в желчи и снижается сократительная функция желчного пузыря (что увеличивает риск образования камней в желчном пузыре), пациентам с желчнокаменной болезнью в анамнезе лираглутид необходимо назначать с осторожностью.

Препараты, не зарегистрированные на российском фармацевтическом рынке

В Европе и США используются и другие препараты для лечения ожирения, которые в настоящий момент в России не зарегистрированы.

Лоркасерин — агонист рецепторов 5HT_{2c} серотонина, снижающий аппетит. Препарат разрешен к применению в США, отклонен в странах Евросоюза. Эффективность и безопасность препарата оценивалась в исследованиях BLOOM, BLOOM-DM и BLOSSOM, показавших снижение массы тела через год лечения в среднем на 3,6% и улучшение метаболических показателей. Статистически значимых различий в частоте сердечной валвулопатии между группами плацебо и лоркасерина выявлено не было. Наиболее частыми побочными эффектами лоркасерина были снижение зрения, головокружение, сонливость, головная боль, желудочно-кишечные расстройства. Результаты продолжающегося исследования сердечно-сосудистых исходов CAMELLIA TIMI 61 позволят определить роль лоркасерина в первичной профилактике СД 2 у лиц с избыточным весом или ожирением и возможность использования этого препарата при высоком сердечно-сосудистом риске [17].

Сочетание **фентермина и топирамата** применяют для достижения эффекта при меньшей токсичности препаратов. Фентермин, будучи атипичным аналогом амфетамина и симпатомиметиком, подавляет аппетит на уровне ЦНС. Топирамат — противосудо-

рожный препарат, механизм влияния которого на аппетит может включать уменьшение активности карбангидразы или модификацию эффекта гаммааминомасляной кислоты. Эффективность и безопасность комбинированного препарата оценивали в исследованиях EQUIP, CONQUER, SEQUEL и EQUATE. Средняя потеря массы тела колебалась в пределах 6,6—8,6% за 1 год. Неблагоприятными эффектами включали сухость во рту, запор, бессонницу, сердцебиение, головокружение, парестезии, нарушения внимания, метаболический ацидоз и образование камней в почках, головную боль, искажение вкуса, алопецию и гипокалиемию. Лечение противопоказано во время беременности из-за возможного тератогенного эффекта [17].

В комбинации **бупропиона с налтрексоном** первое средство является селективным ингибитором обратного захвата норадреналина и дофамина, применяемым в лечении депрессии и никотиновой зависимости. Налтрексон — антагонист опиоидных рецепторов — широко используется в лечении алкогольной и опиатной зависимости. Анорексигенный эффект комбинации бупропиона/налтрексона может быть следствием активации нейронов в дугообразном ядре гипоталамуса и выделения α -меланоцитстимулирующего гормона. Эффективность и безопасность препарата оценивали в исследованиях COR-I, COR-II, COR-BMOD и COR-DM. Средняя потеря массы тела за 1 год терапии составила 4,8%. Самыми частыми побочными явлениями при приеме комбинированного препарата были тошнота, рвота, головная боль, головокружение, бессонница [17].

Заключение

Гетерогенность ожирения и наличие ассоциированных с ним заболеваний требуют персонализации

подхода к лечению. Важнейшими задачами, наряду со снижением массы тела, являются профилактика развития и прогрессирования заболеваний, ассоциированных с ожирением, коррекция уже имеющихся метаболических нарушений. Поэтому при определении тактики лечения должны учитываться не только степень ожирения, но и возраст пациента, его психологические особенности, спектр сопутствующих заболеваний, репродуктивная функция, семейный анамнез. Успешным может считаться лечение, приводящее к улучшению состояния здоровья пациента в целом. Поскольку ожирение является хроническим заболеванием с частыми рецидивами, лечение должно быть длительным, нередко пожизненным. Пополнение арсенала средств фармакотерапии ожирения новыми препаратами, например, лираглутидом в дозе 3 мг (Саксенда), принципиально отличающимися механизмом действия от двух используемых в Российской Федерации (орлистата и сибутрамина) и обладающими приемлемым профилем безопасности и переносимости, даже при длительном применении, существенно расширяет возможности лечения пациентов с ожирением, в том числе морбидным и осложненным, а накопление клинического опыта позволит всесторонне оценить сферы применения таких препаратов и их вероятные плейотропные эффекты.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Е.А. Трошина — разработка концепции рукописи, анализ зарубежной и российской литературы, редактирование рукописи; Е.В. Ершова — анализ зарубежной и российской литературы, написание черновика рукописи, подготовка окончательного варианта рукописи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Who.int [Internet]. World Health Organization: Obesity and Overweight. WHO fact sheet №311 [updated Oct 2017; cited 8 Sep 2017]. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-1437. doi:10.1038/ijo.2008.102
3. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science*. 2003;299(5608):853-855. doi:10.1126/science.1079857
4. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-1350. doi:10.1056/NEJM200105033441801
5. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2003;27(1):155-161. doi:10.2337/diacare.27.1.155
6. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Sibutramine — another flawed diet pill. *N Engl J Med*. 2010;363(10):972-974. doi:10.1056/NEJMe1007993
7. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of Weight Loss With Orlistat on Glucose Tolerance and Progression to Type 2 Diabetes in Obese Adults. *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1321. doi:10.1001/archinte.160.9.1321
8. Holec M, Zahorska-Markiewicz B, Nieszporek T, et al. Impact of the mass-reductive therapy with orlistat on 25-(OH)-D3 and PTH concentration in sera of obese, menopausal women. *Endokrynol Pol*. 2005;56(3):240-245.
9. Чигарькова О.В. *Состояние костной ткани у женщин с ожирением в постменопаузе. Влияние снижения массы тела на минеральную плотность кости и показатели костного метаболизма*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2008. [Chigar'kova OV. *Sostoyaniye kostnoy tkani u zhenshchin s ozhireniyem v postmenopauze. Vliyaniye snizheniya massy tela na mineral'nyuyu plotnost' kosti i pokazateli kostnogo metabolizma*. [dissertation]. М. 2008. (In Russ.)].

10. James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet*. 2000;356(9248):2119–2125. doi:10.1016/S0140-6736(00)03491-7
11. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905–917. doi:10.1056/NEJMoa1003114
12. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
13. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399–1409. doi:10.1016/s0140-6736(17)30069-7
14. Wharton S, Jacobsen P, Arrone L. Early responders to liraglutide 3.0 mg as adjunct to diet and exercise from the SCALE Maintenance trial. Proceedings of the 24th European Congress on Obesity; 2017 May 17–20; Porto.
15. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):687–699. doi:10.1001/jama.2015.9676
16. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(8):1310–1319. doi:10.1038/ijo.2016.52
17. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–424. doi:10.1159/000442721

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

***Ершова Екатерина Владимировна**, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; eLibrary SPIN: 6728-3764; e-mail: yu99pol06@gambler.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 08.09.17. Одобрена к публикации: 16.01.17.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. Т. 64. №4. — 270–276. doi:10.14341/probl9315

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Ershova EV. Pharmacotherapy of obesity: what's new? *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):270–276. doi:10.14341/probl9315

Читайте в следующем номере:

- Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме
- Сывороточные уровни склеростина и катепсина К при оценке костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа
- Описание первого в России случая редкой формы изолированной глюкокортикоидной недостаточности вследствие мутации в гене *NNT*