

УДК 615.241

М.Л. Максимов,
профессор, кафедра клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

О.В. Дралова,
доцент кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

В.Г. Кукес,
профессор, академик, заведующий кафедрой
клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

В.Н. Чубарев,
профессор кафедры фармакологии фармацевтического
факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

В.В. Тарасов,
начальник отдела управления инновационной
деятельностью, заведующий кафедрой фармакологии
фармацевтического факультета ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

M.L. Maximov,
Professor, the Department of clinical pharmacology
and internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov
First MSMU

O.V. Dralova,
Assistant professor, the Department of clinical
pharmacology and internal diseases propedeutics,
I.M. Sechenov First MSMU

V.G. Kukes,
Member of RAS, Head of the Department
of clinical pharmacology and internal diseases
propedeutics, I.M. Sechenov First MSMU

V.N. Chubarev,
Professor, the Department of clinical pharmacology
and internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov
First MSMU

V.V. Tarasov,
Head of the innovative activity department,
head of the Department of pharmacology,
the Faculty of Pharmacology, I.M. Sechenov
First MSMU

СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

(Обзор)

MODERN DRUGS FOR OBESITY AND METABOLIC SYNDROME TREATMENT

(Review)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Максимов Максим Леонидович, профессор кафе-
дры клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 121019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13
Тел.: +7 (916) 114-59-55
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 25.11.2016
Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Maxim Maximov, Professor, the Department of clinical
pharmacology and internal diseases propedeutics,
I.M. Sechenov First MSMU
Address: 13, Nikitsky Boulevard, Moscow, 121019, Russia
Tel.: +7 (916) 114-59-55
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru
The article received: November 25, 2016
The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. Целью данного литературного обзора явилось изучение возможностей современных групп препаратов для лечения ожирения и метаболического синдрома по повышению эффективности и безопасности фармакотерапии и снижению факторов риска развития диабета, кардиоваскулярных заболеваний, заболеваний опорно-двигательного аппарата и рака. Препараты для лечения ожирения, имеющие высокий риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы, должны

использоваться исключительно для кратковременных курсов лечения. К таким средствам относятся антагонисты каннабиноидных рецепторов (римонабант), ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина (сIBUTрамин), ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина, серотонина и дофамина (тезофизин), агонист 5HT2c рецепторов (лоркасерин) и другие лекарственные средства, влияющие на центральные и периферические нейромедиаторные процессы. Таким образом, для лечения ожирения предпочтительно применять более безопасные препараты метаболического типа действия, реализующие свой фармакологический эффект через влияние на абсорбцию жира из ЖКТ (орлистат), активирующие энергетические метаболические процессы (адипокины), ингибиторы метионин аминопептидазы 2 (MetAP2) (белораниб) и др. Комбинирование препаратов с разными механизмами действия увеличивает эффективность и безопасность терапии ожирения (Contrave®, Empatic™, Qsymia).

Abstract. The article reviews modern anti-obesity drugs to identify new trends in effective and safe risk factors reduction (diabetes, cardiovascular and musculoskeletal diseases, cancer). Some anti-obesity drugs have a high risk of adverse effects on the CNS and cardiovascular system, so they should be used for a short-term therapy only. These drugs are cannabinoid receptor antagonists (Rimonabant), neuronal NE and 5-HT reuptake inhibitors (Sibutramine), neuronal NE, 5-HT, DA reuptake inhibitor (Tesofensine), 5HT2c receptors agonist (Lorcaserin) and other drugs affecting the central and peripheral mediator systems. That is why the treatment of obesity should focus on safe drugs that affected fat absorption (Orlistat), activated energy metabolism (Adipokines), methionine aminopeptidase 2 (MetAP2) inhibitors (Beloranib) etc. The combination of anti-obesity drugs with various mechanisms of action increases the effectiveness and reduces adverse effects (Contrave®, Empatic™, Qsymia etc).

Ключевые слова. Современные методы лечения ожирения, Tesofensine, Orlistat, Lorcaserin, Sibutramine, Rimonabant, Beloranib, Liraglutide, Qsymia, адипокины.

Keywords. Modern Pharmacotherapy of obesity, Tesofensine, Orlistat, Lorcaserin, Sibutramine, Rimonabant, Beloranib, Liraglutide, Qsymia, Adipokines.

Высокая распространенность ожирения представляет серьезную медико-социальную проблему и обусловлена урбанизацией, снижением физической активности и доступностью калорийной пищи. Во всем мире распространенность ожирения неуклонно растет на протяжении нескольких последних десятилетий: индекс массы тела увеличивается на 0,4–0,5 за десятилетие [1–3]. Данные выборочных исследований, проведенных в России, свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и 25% — ожирение. Это позволило ВОЗ определить ожирение как неинфекционную эпидемию XX и XXI вв. [4–8].

Ожирение ассоциировано с повышенной заболеваемостью, инвалидизацией и преждевременной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), диабета, рака, и заболеваний опорно-двигательного аппарата. В зависимости от тяжести ожирения, продолжительность жизни пациента с избыточным весом и ожирением сокращается от 4 до 10 лет [9–11]. Многочисленные исследования последних лет идентифицировали ожирение как ключевую причину развития сахарного диабета 2 типа (СД2), метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний, которые относятся к наиболее значимым проблемам здравоохранения большинства стран мира [2; 4; 6; 12]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами, не страдающими им. Пациенты с МС подвержены двукратному риску ССЗ и пятикратному риску развития сахарного диабета 2 типа [12–15]. Очевидно, что комплексное медикаментозное и немедикамен-

тозное лечение метаболических нарушений, ожирения и коррекция избыточной массы тела являются актуальнейшей задачей как для пациента, так и для врача.

Метаболический синдром — это сочетание гормональных и метаболических нарушений, патогенетически тесно связанных между собой [12; 13; 16–19]. Течение МС ассоциируется со снижением фильтрационной функции почек, микроальбуминурией [20], повышается жесткость артерий [21], выявляется диастолическая дисфункция, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличение размеров полости ЛЖ [22], утолщение стенки сонной артерии [23], причем ряд из этих нарушений проявляется независимо от величины артериального давления (АД) и наличия артериальной гипертензии (АГ) [24].

МС — это обратимое состояние и при соответствующем лечении возможно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. Снижение массы тела и, особенно, массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, что в свою очередь значительно уменьшает и отдалает риск осложнений [25]. Согласно международным данным в 90–95% случаев не удается на длительное время снизить массу тела [26] и, в связи с этим пациентам необходимо добавлять к немедикаментозному лечению фармакотерапию. В отчете NIH/NHLBI (National Institutes of Health National Heart, Lung, Blood Institute) эксперты пришли к выводу, что наилучшие результаты дает комбинированное применение лекарственных

средств, диеты, поведенческой терапии и физической нагрузки [26; 27].

Выделяют 6 основных целей лечения больных с МС:

- 1) снижение массы тела,
- 2) достижение хорошего метаболического контроля,
- 3) достижение оптимального уровня АД,
- 4) предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений,
- 5) увеличение продолжительности жизни,
- 6) улучшение гликемического контроля (у пациентов с НТГ и СД2),
- 7) нормализация ночного дыхания.

На начальных этапах целью терапии ожирения является снижение массы тела на 5–10% от исходного веса, чтобы оценить положительное влияние потери веса на заболевания, связанные с ожирением. Более интенсивное снижение массы тела может быть рекомендовано больным с морбидным ожирением (ИМТ более 40,0), с синдромом обструктивного апноэ, перед проведением плановых хирургических операций. Снижение веса на 1 кг приводит к снижению систолического АД на 1,1 мм рт. ст. (95% ДИ 0,7–1,4) и диастолического АД на 0,9 мм рт. ст. (95% ДИ 0,6–1,3). Снижение веса на 5 кг снижает уровень глюкозы у пациентов с СД на 1 ммоль/л (18 мг%), что соответствует эффекту некоторых гипогликемических препаратов, при этом улучшение контроля над углеводным обменом не зависит от способа, каким оно было достигнуто [28; 29].

Основа мероприятий по коррекции массы тела — изменение образа жизни, повышение физической активности и изменение диеты с целью достижения баланса между потреблением и расходом энергии. Была проанализирована длительная эффективность от 3 до 14 лет диет в 17 исследованиях, включавших 3 030 пациентов. Сохранение сниженного с помощью диеты веса, максимально на 9–11 кг, наблюдалось у 2 131 пациента (что составило 70%) [30], однако диета не приводит к долговременному результату. Физическая нагрузка рекомендована как средство снижения веса особенно в сочетании с диетическим питанием и связана с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, даже если нет снижения веса [31]. Во многих программах похудения применяются методы психотерапии, основанные на принципах оперантного обусловливания и логической переоценки. Использование методов психотерапии позволяет за период в 6 месяцев добиться похудения в среднем на 10% от исходной массы тела. В большинстве случаев прекращение использования методов психотерапии приводит к возврату к исходной массе тела [32].

При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии опреде-

ленных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции веса тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств. Показанием к применению лекарственных препаратов, снижающих вес, является наличие ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД2 и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД2) [33].

Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения, следует помнить о высокой степени сердечно-сосудистого риска у больных с ожирением и учитывать влияние на него лекарственных средств, особенно препаратов центрального действия, таких как бенфлуорекс, римонабант, сибутрамин, которые были образно названы медицинским сообществом «катастрофами общественного здоровья, вызванными лекарствами» [34; 35].

Фармакотерапия должна быть максимально безопасной, способствовать комплаенсу и снижению связанных с ожирением рисков для здоровья (например, риска развития атеросклероза, АГ, СД2 и пр.) и улучшению качества жизни. Она также призвана помогать предупредить развитие сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением. Эффективность фармакотерапии следует оценивать после 3 месяцев терапии. Если достигнуто удовлетворительное снижение массы тела (менее 5% у лиц, не страдающих диабетом, и менее 3% у лиц с диабетом), то лечение продолжают. При отсутствии ответа на лечение препараты отменяют, возможна смена терапии, назначение хирургического лечения [36; 37].

Лекарственные средства для снижения веса подразделяются на группы препаратов центрального, периферического и комбинированного действия (гормон роста, андрогены) [38; 39].

Одним из широко известных препаратов центрального действия был римонабант — антагонист каннабиноидных рецепторов I типа, который получил в 2006 г. одобрение Европейского медицинского агентства (ЕМЕА), а в 2008 г. зарегистрирован в России под названием «Зимулти» для использования в качестве фармакотерапии ожирения и профилактики связанной с ним сердечно-сосудистой патологии [40]. Контроль аппетита под влиянием каннабиноидов обеспечивается двойным механизмом: активацией мезолимбической системы, ответственной за эмоциональное состояние, и взаимодействием с гипоталамическими структурами, регулирующими баланс энергии [41]. В ходе клинических исследований была доказана эффективность римонабанта не только при терапии ожирения, но и при никотиновой зависимости: римонабант облегчает отказ от курения без рикошетной прибавки

массы тела. Однако уже в этом же 2008 г. препарат был снят с регистрации в Европе и России в связи с развитием у больных серьезных психоневрологических побочных реакций.

Сибутрамин долгое время был одним из самых востребованных препаратов. Он селективно ингибирует обратный захват нейромедиаторов — серотонина и норадреналина, с чем связано его анорексигенное действие. Сибутрамин, регулируя различные гипоталамические нарушения пищевого поведения у пациентов с повышением массы тела, способствует нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов. Сибутрамин для лечения ожирения был впервые разрешен к медицинскому применению в Мексике в 1997 г., после чего был зарегистрирован в 80 странах мира. Препарат относится к категории рецептурных препаратов и должен назначаться только под контролем врача.

В октябре 1999 г. Бельгия стала первой страной, которая подняла вопрос о безопасности применения сибутрамина из-за повышения вследствие его приема АД и ЧСС у большого числа пациентов. На сегодняшний день у препарата были выявлены следующие НЛР:

- неврологические — 62 сообщения, включая головную боль, головокружение и серотониновый синдром;
- психические — 50 сообщений, включая депрессию, беспокойство, агрессию, бессонницу и ажитацию;
- желудочно-кишечные — 33 сообщения, включая тошноту, ксеростомию и запоры;
- кардиологические — 31 сообщение, включая нарушения сердечного ритма, сердцебиение, загрудинные боли;
- сосудистые — гипертензия;
- органы дыхания — диспноэ.

Результаты долгосрочного исследования SCOUT, которое проводилось с целью оценки безопасности долгосрочного лечения сибутрамином, были получены на 10 744 пациентах с ожирением либо избыточной массой тела в возрасте 55 лет и старше. При приеме сибутрамина пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечалось увеличение риска нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 16%. На основании исследования SCOUT Европейский комитет по лекарственным препаратам (CHMP) в 2010 г. пришел к заключению, что риск, связанный с использованием препаратов, содержащих сибутрамин, превышает пользу и рекомендовал приостановить действие лицензии на их продажу на территории Европейского союза [42; 43; 44].

Стратегия воздействия на метаболические процессы может быть направлена на абсорбционные механизмы, оказывающие влияние на процессы пищеварения и усвоения питательных веществ. По-

добный механизм лежит в основе действия орлистата — лекарственного препарата, действующего не системно, а только в пределах желудочно-кишечного тракта. Орлистат тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз — ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов [45]. Это приводит к тому, что примерно 30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты.

Результаты исследований XENDOS, X-PERT и XXL подтвердили эффективность терапии орлистатом по 120 мг 3 раза в день для снижения массы тела по сравнению с исходным весом и с плацебо как в клинических исследованиях, так и при проведении терапии в рутинной клинической практике. Результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования XENDOS, которое продолжалось 4 года и в котором приняли участие 3 304 пациентов с ожирением, подтвердили эффективность и безопасность длительной терапии орлистатом у больных с ожирением: к концу четвертого года терапии риск развития СД2 сократился на 37% в сравнении с плацебо [46]. Орлистат — единственный препарат для длительного лечения ожирения с доказанной безопасностью применения в течение 4 лет. В крупномасштабном исследовании XXL, включившем 15 549 пациентов с ожирением и избыточной массой тела, 87% больных удалось снизить массу тела на 5% и более, а у 51% пациентов масса тела снизилась на 10% и более; среднее снижение массы тела составило 10,7%. Полученные в результате крупных рандомизированных клинических исследований данные позволяют рекомендовать орлистат не только в качестве средства для снижения веса, но и как препарат для лечения МС, учитывая возможность снижения сердечно-сосудистого риска, нормализацию АД и метаболических параметров [46–48].

Основным побочным эффектом препарата является стеаторея, дискомфорт и боли внизу живота, которые существенно регрессируют при продолжительном применении. Однако при длительном использовании может возникнуть недостаточность жирорастворимых витаминов.

К другим препаратам, используемым для коррекции массы тела, относятся:

- флуоксетин (для пациентов с ожирением, апноэ во сне, ночными приемами пищи и булимией, депрессией);
- топирамат (для пациентов с ожирением и биполярными нарушениями);
- бупропион (для пациентов с ожирением и пристрастием к курению);

— венлафаксин (при ночном приеме пищи).

Для коррекции массы тела используются *гипогликемические препараты*:

— метформин (для пациентов с ожирением и диабетом, женщин с ожирением и поликистозом яичников, а также для пациентов с ожирением, получающим антипсихотические средства, приводящие к инсулинрезистентности);

— лираглутид (лираглутид — вещество, аналогичное по своему действию глюкагоноподобному пептиду (GLP-1); имитируя действие GLP-1, лираглутид положительно влияет на работу клеток поджелудочной железы, снижает в крови уровень сахара, замедляет переваривание пищи, что дает человеку ощущение сытости, способствует уменьшению количества жировой клетчатки и снижению массы тела;

— эксенатид — мощный миметик инкретина, который вызывает усиление глюкозозависимой секреции инсулина и оказывает другие гипогликемические эффекты, присущие инкретинам, что позволяет улучшать гликемический контроль у пациентов с СД2; введение препарата приводит к снижению аппетита и уменьшению потребления пищи.

Наравне с гипогликемическими препаратами, все чаще применяемыми при ожирении и МС, ведутся многочисленные исследования в направлении изучения возможного влияния тиреоидных дисфункций на развитие МС и его составляющих. Тиреоидные дисфункции часто ассоциированы с изменениями в массе тела и массе жировой ткани [49]. Однако при лечении больных с ожирением, имеющих патологию щитовидной железы, диетой низкой энергетической ценности и препаратами тиреоидных гормонов, наблюдали снижение массы тела на 14–35 кг и улучшение показателей липидного обмена; авторы указывают на необходимость изучения функции щитовидной железы у больных с центральным ожирением [50].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ

В настоящее время в стадии разработки находятся препараты для снижения веса периферического действия, такие как агонист рецептора Y2 RYU3-36, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) оксинтомодулин и аналог амилина прамлинтид.

Из препаратов центрального действия в настоящее время клинические исследования проходят агонисты рецепторов серотонина 5HT-2C, ингибиторы обратного захвата моноаминов (тезофенадин) и комбинации существующих препаратов центрального действия, в том числе сочетание низких доз антагониста опиоидных рецепторов налтрексона и ингибитора обратного захвата дофамина бупропион.

Тезофензин (Tesofofensine) — это новый препарат для снижения массы тела [51; 89]. Он представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина-дофамина. Препарат был разработан для лечения болезни Паркинсона и Альцгеймера, во время клинических исследований была отмечена низкая эффективность в отношении данных заболеваний, однако отмечено значительное снижение веса у пациентов [52; 90]. В настоящий момент известны результаты применения тезофензина у 161 добровольца на фоне соблюдения ими диеты. В течение шестимесячного периода исследования тезофензин оказался более эффективным по сравнению с плацебо. Пациенты при приеме 1 мг снизили вес в среднем на 12,8 кг или 10,6% от их массы тела, при приеме 0,5 мг потеря веса составила 11,3 кг или 9,2% от их массы тела, а в группе, принимавшей 0,25 мг, снижение веса составило 6,7 кг или 4,5% от их массы тела. В группе плацебо снижение веса было в среднем 2,2 кг или примерно 2% от их массы тела [53; 91].

В октябре 2008 г. были опубликованы результаты исследования на 203 пациентах, показавшие, что тезофензин снижал массу тела и был в два раза эффективнее сибутрамина и отозванного римонабанта. В то же время при приеме тезофензина не отмечалось опасных побочных реакций: он не увеличивал склонность к депрессиям и суициду. За время наблюдения отмечались сухость во рту, запоры, бессонница, диспептические явления, препарат не влиял на артериальное давление в дозировке 0,5 мг и лишь незначительно увеличивал ЧСС [54].

Лорказерин — международное непатентованное название еще одного нового препарата для снижения веса. Лорказерин, стимулируя серотониновые рецепторы подтипа 5HT2c в гипоталамусе, влияет на аппетит и обмен веществ. Он имеет аналогичный механизм действия с известным препаратом фен-фен (фентерамин и фенфлюрамин), однако обладает большей избирательностью действия [55]. Лорказерин прошел несколько клинических исследований, которые показали среднюю потерю веса около 8% от исходной массы тела и тенденцию к снижению холестерина плазмы, с достаточно неплохой переносимостью. При применении лорказерина отмечены такие побочные эффекты, как тошнота, головная боль, сухость во рту, головокружение, усталость, рвота. Не было выявлено случаев повышения АД, легочной гипертензии и сердечно-сосудистых событий [56].

К 2009 г. были проведены клинические исследования препарата с более чем 5 000 пациентами. В исследовании, завершившемся в 2010 г., из 3 182 пациентов, в течение 52 недель принимавших лорказерин по 10 мг 2 раза в день, у 47,5% больных было отмечено как минимум 5%-ное снижение веса по сравнению с плацебо [57]. Стоит отметить, что у

пациентов не было отмечено поражения клапанов сердца, в то же время в доклинических исследованиях у крыс был отмечен повышенный риск опухолевых образований [58].

В сентябре 2014 г. долгожданное одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) (ожидалось с апреля 2011 г.) получил препарат Contrave® компании Orexigen Therapeutics, Inc. Contrave®. Он является комбинацией двух зарегистрированных препаратов: антидепрессанта бупропиона, который также используется в качестве средства для отказа от курения, и препарата налтрексон, который используют для терапии наркотической зависимости. При монотерапии бупропионом у ряда пациентов также отмечается снижение веса, однако оно незначительно, и поэтому FDA не одобрило бупропион для терапии ожирения [59]. Contrave® оказывает действие на центр голода в гипоталамусе. Однако приверженность к терапии этим препаратом достаточно низка, только половине пациентов удалось завершить исследование, так как у 34,1% пациентов наблюдалась тошнота по сравнению с 10,5% в группе плацебо. Не было отмечено значимого повышения АД [60]. Компания Orexigen Therapeutics, Inc. Contrave® провела исследование средства на 9 000 пациентах, чтобы продемонстрировать, что препарат не повышает риск сердечно-сосудистых событий.

В последнее время проводятся клинические исследования препарата Empatic™ компании Orexigen Therapeutics, Inc. Empatic™. Изначально препарат имел название Excalia®, но позже был переименован в Empatic™.

Empatic™ является комбинированным препаратом, состоящим из зонисамида SR и бупропиона SR. Зонисамид является противосудорожным препаратом для лечения приступов эпилепсии. Бупропион нами ранее упоминался как антидепрессант и средство, облегчающее отказ от курения. Empatic™ существенно ускоряет метаболизм в гипоталамусе. В мае 2006 г. проведенные исследования для определения оптимального режима дозирования на 620 пациентах в 14 центрах показали, что Empatic™ обладает дозозависимым эффектом: было выявлено снижение веса на 10,1% и 12,1% при терапии зонисамидом SR 120 мг и бупропионом SR 280 мг соответственно, и на 14,0% и 15,1% при использовании зонисамида SR 360 мг и бупропиона SR 360 мг. При терапии Empatic™ 729 пациентов в течение 24 недель почти три четверти пациентов потеряли не менее 5% своего веса, и почти половина из них потеряли по меньшей мере 10% от массы своего тела. Выявленные побочные эффекты, такие как бессонница, тошнота и головная боль и отсутствие серьезных неблагоприятных реакций позволяют считать данную комбинацию достаточно безопасной.

В 2012 г. FDA одобрило препарат Qsymia (предыдущее название Qnexa) от компании VIVUS Pharmaceuticals. Qsymia представляет собой смесь препаратов: фентермина и медленно-высвобождающейся формы топирамата. Фентермин одобрен FDA и используется на протяжении многих лет для снижения веса. В то же время топирамат одобрен FDA в качестве противосудорожного препарата для лечения эпилепсии, а также используется для лечения мигрени или в качестве антидепрессанта. Тем не менее ожидается, что при комбинации фентермина и топирамата подавление аппетита будет более выраженным и потеря веса будет больше, чем при простом увеличении дозы фентермина или топирамата.

Проведенные в течение 1 года исследования показали у 1 267 пациентов с ИМТ более 35 кг/м², что высокие дозы Qsymia позволяют достичь большего снижения веса по сравнению с плацебо [61; 83]. В другом годовом исследовании также изучалась эффективность и безопасность препарата у 2 487 пациентов с ожирением и наличием дополнительных факторов риска. Через 56 недель удалось достичь снижения веса на 7,8% и 9,8% в средних и высоких дозах по сравнению с 1,2% в группе плацебо [62; 84]. В долгосрочной перспективе у 675 пациентов, принимавших высокие дозы Qsymia, потеря веса через 2 года составила 11,4% (у них же за 1 год приема препарата масса тела снизилась на 10,4% (по сравнению с 2,5% в группе плацебо). Результаты двухлетнего исследования безопасности препарата Qsymia не выявили влияния на сердце, также не отмечено снижения памяти, ухудшения сна, депрессии и суицидальных мыслей. Однако было установлено, что женщины, которые принимали топирамат в первом триместре беременности, имеют в два раза большую вероятность рождения ребенка с расщелиной неба. Это составляет 0,36% шансов по сравнению с обычным 0,16% [63; 85].

Жировая ткань в последние годы рассматривается как эндокринный и паракринный орган, при этом висцеральный жир гораздо более активен в эндокринологическом плане, чем подкожный. Широко известно, что при ожирении наблюдается не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и изменение метаболической активности жировой ткани: при этом широко известные адипокины (лептин, адипонектин, ДПП-4 и другие) активно участвуют в регуляции энергетического баланса путем регуляции потребления пищи, распределении жира, чувствительности к инсулину и расходе энергии [64]. Адипокины рассматриваются в качестве потенциальных биомаркеров и фармакологических мишеней для лечения ожирения. Некоторые адипокины в настоящее время изучаются в качестве потенциальных кандидатов для разработки препаратов против ожирения: лептин, адипонектин,

дипептидилпептидаза-4 (DPP-4), фактор роста фибробластов-21 (FGF-21), несфатин-1, костный морфогенетический белок-7 или остеогенный белок-1 (BMP-7), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), апелин и васпин [65]. Большинство из этих адипокинов действуют в головном мозге, увеличивая расход энергии и вызывая снижение веса [66].

Таким образом, концепция взаимосвязи ЦНС и жировой ткани способствовала поиску новых адипокинов, которые влияют на ожирение и могут быть потенциальными мишенями для фармакологических стратегий. Среди известных адипокинов только лептин достиг поздних стадий клинических исследований, а остальные адипокины в настоящее время остаются на стадии доклинических исследований. Секретция лептина в жировой ткани была обнаружена в 1994 г., и он был предложен в качестве средства для лечения ожирения в связи с его анорексигенным эффектом. Лептин действует на ядра гипоталамуса, который регулирует вес тела и аппетит [67]. Тем не менее у пациентов с ожирением наблюдается повышение сыровоточного уровня этого адипокина, и при экзогенном введении лептина не наблюдалось снижение веса, что объясняется развившейся лептинорезистентностью [68; 69].

Таким образом, рекомбинантный лептин не используется для клинического лечения, но у небольшого числа пациентов с врожденным дефицитом лептина возможно рассмотреть целесообразность его применения. Metreleptin является аналогом человеческого лептина и был недавно одобрен для лечения липодистрофии в Японии [70].

В последнее время стали появляться исследования комбинации лептина с другими пептидами, такими как амилин, эксендин-4 и FGF-21 для терапии ожирения [71]. Так, комбинация агониста амилина и аналога лептина (прамлинтид/metreleptin) в клиническом исследовании показала свою эффективность в снижении массы тела. Было проведено исследование II фазы, которое было приостановлено из-за генерации антител и значимых побочных эффектов [72]. В будущем использование аналогов лептина для терапии ожирения потребует увеличения активности самого препарата, пролонгирования его действия, чтобы получить устойчивое снижение веса. Также необходимо обеспечить безопасность терапии и свести к минимуму побочные эффекты.

Адипонектин — еще один перспективный адипокин для терапии ожирения, с учетом его центральных и периферических эффектов: на повышение чувствительности к инсулину, снижение массы тела, а также увеличение расхода энергии [73]. Несколько исследований были проведены с рекомбинантным адипонектином и аналогами адипонектина. Эти исследования показали, что адипонектин влияет на чувствительность к инсулину и вес тела [74].

Наиболее многообещающей стратегией выглядит разработка агонистов рецепторов адипонектина. Именно таким препаратом стал AdipoRon, который в доклинических исследованиях оказывал благотворное воздействие на резистентность к инсулину у мышей, получавших питание с высоким содержанием жира [75]. В настоящий момент отсутствуют данные о клинических испытаниях на людях.

В последнее время привлекает особое внимание адипокин DPP-4, который первоначально был изучен как инкретиновый ингибитор, разрушающий естественные инкретины организма. При ингибировании DPP-4 активность инкретинов продлевается, что, в свою очередь, повышает уровень активных инкретинов в крови. Несколько ингибиторов DPP-4 используется в клинике в качестве сахароснижающих препаратов (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин) [76]. Данные средства, в отличие от производных сульфонилмочевины и инсулинов, не способствуют дальнейшему повышению веса при СД2.

В поиске терапевтических мишеней были рассмотрены другие адипокины-кандидаты: nesfatin-1, vaspin и амилин. Nesfatin-1, секретируемый в желудке, жировой ткани, головном мозге, напрямую воздействуя на метаболизм глюкозы, может быть рассмотрен как новая молекула, дающая ощущение насыщения [77]. Vaspin повышает устойчивость к инсулину, хотя точный механизм действия до сих пор не выяснен [78]. Эти адипокины должны обеспечить стабильное и устойчивое снижение веса в сочетании с улучшением других, связанных с ожирением, патологий. Тем не менее механизмы действия адипокинов-кандидатов в регулировании гомеостаза не были изучены.

В последнее время появилось новое направление в лечении ожирения, которое заключается в управлении расходом энергии. Новые стратегии базируются на данных, согласно которым количество бурой жировой ткани, которая активно рассеивает энергию в виде тепла, обратно коррелирует с ИМТ [79]. Ведущая функция бурой жировой ткани — термогенез. Показано, что бурая жировая ткань активна при низкой температуре окружающей среды, а при повышении температуры окружающей среды она перестает активно работать. Адипокины, вырабатываемые бурой жировой тканью, оказывают благоприятное действие на обмен веществ, а также могут способствовать браунингу («коричневению») белой жировой ткани, что уменьшит содержание жира в организме и снизит массу тела.

LY2405319 является аналогом фактора роста фибробластов 21 (FGF-21). В клиническом исследовании он снижал массу тела и уровня инсулина натощак. Также было отмечено улучшение липидного профиля у пациентов с ожирением и диабетом 2 типа [80]. Таким образом, FGF-21 может быть

эффективной мишенью для лечения ожирения. К сожалению, в настоящий момент нет клинических данных и о воздействии другого адипокина — костного морфогенетического белка BMP-7 на развитие ожирения и метаболических заболеваний, однако данный адипокин также можно рассматривать в качестве новой терапевтической мишени.

Несмотря на первоначальные ожидания использования иризина как препарата против ожирения, данные в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, полученные на грызунах, не воспроизводятся в организме человека. Вероятно, прямое использование иризина для браунинга жировой ткани малоперспективно. Хотя некоторые исследования показали увеличение иризина после тренировки, однако недавние исследования на людях показывают, что ни внезапные, ни постоянные физические нагрузки не увеличивают эндогенную концентрацию FNDC5/иризин [81; 82].

Основной проблемой в разработке лекарств, направленных на браунинг и термогенез, является проблема безопасности. Основной риск в том, что активация термогенеза повышает адренергическую активность и может вызвать сердечно-сосудистые эффекты.

23 декабря датская фармкомпания «Ново Нордиск» (Novo Nordisk A/S) объявила о том, что FDA одобрило ее заявку на регистрацию нового препарата Saxenda (лираглутид) для лечения ожирения. Лираглутид является первым утвержденным аналогом глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ранее одобренным и широко применяемым для лечения СД. ГПП-1, гормон, который выделяется в ответ на прием пищи. Как и вырабатываемый ГПП-1, так и лираглутид регулирует аппетит и потребление пищи, уменьшая чувство голода и повышая чувство сытости после еды. Под действием лираглутида происходит глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы. Одновременно лираглутид подавляет излишне высокую глюкозозависимую секрецию глюкагона. Двойной эффект лираглутида на потребление пищи и уровень глюкозы в крови актуален не только для пациентов с ожирением, но и для пациентов с диабетом. Лираглутид вводится инъекционно 1 раз в день, начиная с дозы 0,6 мг, и эту дозу еженедельно увеличивают на 0,6 мг до рекомендованной — 3 мг.

Безопасность и эффективность препарата Saxenda были оценены в трех клинических исследованиях, в которых участвовали около 4 800 пациентов с ожирением и избыточным весом, имевшие связанные с лишним весом сопутствующие заболевания. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что за 1 год среднее снижение массы тела пациентов без сахарного диабета составило 4,5% по сравнению с плацебо. В этом исследовании 62,3%

участников, получавших Saxenda, потеряли по меньшей мере 5% массы тела по сравнению с 34,4% пациентов, получавших плацебо. Результаты другого клинического исследования, в котором приняли участие больные СД2, показали, что среднее снижение массы тела составило 3,7% по сравнению с плацебо в течение года. В этом исследовании 49% пациентов, получавших Saxenda, уменьшили массу тела по меньшей мере на 5% по сравнению с 16% участников, получавших плацебо, а 22,4% удалось снизить массу тела более чем на 10% по сравнению с 5,5% получавших плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями были тошнота (2,9%), рвота (1,7%) и диарея (1,4%). Кроме того, отмечено повышение риска развития гипогликемии. Инструкция препарата содержит предупреждение, что в исследованиях на грызунах были отмечены опухоли щитовидной железы. При этом не установлено, вызывает ли лираглутид у людей С-клеточные опухоли [88].

Препараты, влияющие на уровень метаболизма, находятся на ранних стадиях разработки. Лучше прочих исследован белораниб — препарат, изначально разрабатывавшийся для лечения рака. Белораниб реализует свой эффект через ингибирование метионинаминопептидазы 2 (MetAP2). Ингибиторы MetAP2 запускают окисление жиров и снижают аппетит. В исследование белораниба были включены 147 пациентов с гипоталамической травмой, из которых 122 завершили исследование. Пациентами были в основном женщины с ожирением (вес тела 100,9 кг, индекс массы тела 37,6 кг/м²), которые были рандомизированы в 3 группы: получавшие в первой группе 0,6 мг, во второй — 1,2 мг, в третьей — 2,4 мг белораниба и группу плацебо. Результаты этого исследования показали, что после 12 недель лечения пациенты, получавшие 0,6 мг, 1,2 мг или 2,4 мг белораниба, теряли в среднем —5,5, —6,9 и —10,9 кг соответственно по сравнению с потерей 0,4 кг у пациентов в группе плацебо (все $p < 0,0001$). Исследование также показало, что потеря веса на фоне приема белораниба прогрессировала и продолжалась до 12-й недели [93]. На сегодняшний день компания Zafgen анонсировала старт третьей фазы исследования белораниба.

Ожирение — это не только избыточный объем жировой ткани вследствие нарушения питания и уровня физической активности, но и сложный комплекс гемодинамических и метаболических нарушений. В фармакотерапии ожирения и метаболического синдрома коррекция веса является важным компонентом и позволяет уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений, улучшить качество жизни и прогноз. Изучение и применение различных подходов в фармакотерапии ожирения представляется чрезвычайно актуальным для здравоохранения и общества в целом. Можно с уверенностью сказать, что в ближайшие годы арсенал эндокринологов и

других практикующих специалистов пополнится достаточно эффективными и, главное, безопасными препаратами для лечения ожирения и метаболического синдрома.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают, что данная статья не содержит каких-либо конфликтов интересов.

Список литературы

1. Finucane M., Stevens G., Cowan M., Danaei G., Lin J., Paciorek C., Singh G., Gutierrez H., Lu Y., Bahalim A., Farzadfar F., Riley L., Ezzati M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *The Lancet*. 2011; 377(9765): 557–567. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5.
2. Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R. (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 1998.
3. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsen B., Lahti K., Nissen M., Taskinen M., Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 683–689. DOI: 10.2337/diacare.24.4.683.
4. OECD Obesity [home page on the Internet]. Update OECD Health Statistics. June 2014. Available at: <http://www.oecd.org/health/Obesity-Update-2014.pdf> (accessed September 7, 2015).
5. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children : quick reference guide 1: for local authorities, schools and early years providers, workplaces and the public [home page on the Internet]. National Institute for Health and Clinical Excellence. December 2006. Available at: <https://www.croydon.gov.uk/sites/default/files/articles/downloads/nicela.PDF> (accessed September 7, 2015).
6. Snow V. Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2005. 142(7): 525. DOI:10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00011.
7. Boelsen-Robinson T., Peeters A., Beauchamp A., Chung A., Gearon E., Backholer K. A systematic review of the effectiveness of whole-of-community interventions by socioeconomic position. *Obes. Rev*. 2015; 16(9): 806–816. DOI: 10.1111/obr.12297.
8. 10 facts on obesity [home page on the Internet]. WHO. 2014. May. Available at: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/ru/> (accessed September 7, 2015).
9. Lau D., Douketis J., Morrison K., Hramiak I., Sharma A., Ur E. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *Canadian Medical Association J*. 2007; 176(8): S1–S13. DOI: 10.1503/cmaj.061409.
10. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks 2009 [home page on the Internet]. WHO. November 12, 2011. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html (accessed September 7, 2015).
11. Obesity and overweight Fact sheet № 311 [home page on the Internet]. WHO [cited November 15, 2011]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> (accessed September 7, 2015).
12. Jensen M., Ryan D., Apovian C., Ard J., Comuzzie A., Donato K., Hu F., Hubbard V., Jakicic J., Kushner R., Loria C., Millen B., Nonas C., Pi-Sunyer F., Stevens J., Stevens V., Wadden T., Wolfe B., Yanovski S. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2013; 129(25_suppl_2): S102–S138. Available at: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee> (accessed September 7, 2015).
13. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J*. 34(39): 3035–3087. DOI: 10.1093/eurheartj/eh108. Epub 2013 Aug 30.
14. Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis. *Hypertension*. 2006; 49(1): 40–47. DOI: 10.1161/01.hyp.0000251933.22091.24.
15. Lakka H. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA*. 2002; 288(21): 2709. DOI:10.1001/jama.288.21.2709.
16. Garrison R., Kannel W., Stokes J., Castelli W. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham offspring study. *Preventive Medicine*. 1987; 16(2): 235–251. DOI: 10.1016/0091-7435(87)90087-9.
17. American Medical Association. Policy H-440.842. Recognition of Obesity as a Disease; 2013.
18. McFarlane S., Banerji M., Sowers J. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease 1. *The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86(2): 713–718. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7202.
19. Rahmouni K., Correia M., Haynes W., Mark A. Obesity-Associated Hypertension: New Insights Into Mechanisms. *Hypertension*. 2004; 45(1): 9–14. DOI: 10.1161/01.hyp.0000151325.83008.b4.
20. Mule G., Nardi E., Cottone S. et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J. Intern. Med*. 2005; 257(6): 503–513. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01493.x.
21. Schillaci G., Pirro M., Vaudo G. et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension*. 2005; 45(6): 1078–1082. DOI: 10.1161/01.hyp.0000165313.84007.7d.

22. *Cuspidi C., Meani S., Fusi V. et al.* Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome. *J. of Hypertension*. 2005; 23(4): 875–882. DOI: 10.1097/01.hjh.0000163158.14493.23.
23. *Kawamoto R., Tomita H., Oka Y., Kodama A., Kamitani A.* Metabolic Syndrome Amplifies the LDL-Cholesterol Associated Increases in Carotid Atherosclerosis. *Intern Med*. 2005; 44(12): 1232–1238. DOI: 10.2169/internalmedicine.44.1232.
24. *Cuspidi C., Meani S., Valerio C. et al.* Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J. of Hypertension*. 2005; 23(8): 1589–1595. DOI: 10.1097/01.hjh.0000174608.26404.84.
25. Prevention of cardiovascular disease – Guidance on the prevention of cardiovascular disease at the population level. NICE Public Health Guideline. June 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25> (accessed September 7, 2015).
26. *Bray G.* Treatment and secondary prevention of obesity. *Nutrition*. 2000; 16(5): 384–385. DOI: 10.1016/s0899-9007(00)00263-x.
27. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes. Res*. 1998; 6(suppl): 51–210.
28. *Eckel R., Grundy S., Zimmet P.* The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005; 365(9468): 1415–1428. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)66378-7.
29. *Snow V., Barry P., Fitterman N., Qaseem A., Weiss K.* Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *ACC Current Journal Review*. 2005; 14(7): 11. DOI: 10.1016/j.accreview.2005.06.023.
30. *Dalton S. et al. (eds).* Overweight and weight management The health professional's guide to understanding and practice. MD: Aspen Publishers; 1997.
31. *Laaksonen D., Lindstrom J., Lakka T. et al.* Physical Activity in the Prevention of Type 2 Diabetes: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2004; 54(1): 158–165. DOI: 10.2337/diabetes.54.1.158.
32. National Heart, Lung, and Blood Institute and North American Association for the Study of Obesity. Practical Guide on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, MD: National Institutes of Health; October 2000. NIH publication № 00-4084.
33. *Bray G., Ryan D.* Medical Therapy for the Patient With Obesity. *Circulation*. 2012; 125(13): 1695–1703. DOI: 10.1161/circulationaha.111.026567.
34. *Rayner J., Neubauer S., Rider O.* The paradox of obesity cardiomyopathy and the potential for weight loss as a therapy. *Obes. Rev*. 2015; 16(8): 679–690. DOI: 10.1111/obr.12292.
35. Medicinal products used in weight control [home page in the Internet]. Rescure [cited December 2012]. Available at: http://english.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20121231_En_Prescrire_AnswerEMAConsultGuidelineWeightControl.pdf (accessed September 7, 2015).
36. *Hainer V., Toplak H., Mitrakou A.* Treatment Modalities of Obesity: What fits whom? *Diabetes Care*. 2008; 31(Supplement 2): S269–S277. DOI: 10.2337/dc08-s265.
37. *Padwal R., Majumdar S.* Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *The Lancet*. 2007; 369(9555): 71–77. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60033-6.
38. *Grundy S.* Clinical Management of Metabolic Syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation*. 2004; 109(4): 551–556. DOI: 10.1161/01.cir.0000112379.88385.67.
39. *Atkinson R., Blank R., Loper J., Schumacher D., Lutes R.* Combined Drug Treatment of Obesity. *Obesity Research*. 1995; 3(S4): 497S–500S. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00218.x.
40. *Matias I., Di Marzo V.* Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2007; 18(1): 27–37. DOI: 10.1016/j.tem.2006.11.006.
41. *Maldonado R.* Study of cannabinoid dependence in animals. *Pharmacology & Therapeutics*. 2002; 95(2): 153–164. DOI: 10.1016/s0163-7258(02)00254-1.
42. Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramine Outcome of a procedure under Article 107 of Directive 2001/83/EC August 2010 EMA/808179/2009 rev EMEA/H/A-107/1256 [home page on the Internet] European medicines Agency(EMA) [cited August 2010]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC500094238.pdf (accessed September 7, 2015).
43. *Curfman G., Morrissey S., Drazen J.* Sibutramine – Another Flawed Diet Pill. *New England J. of Medicine*. 2010; 363(10): 972–974. DOI: 10.1056/nejme1007993.
44. *Williams G.* Withdrawal of sibutramine in Europe. *BMJ*. 2010; 340(feb09 3): c824–c824. DOI: 10.1136/bmj.c824.
45. *Zhi J., Melia A., Eggers H., Joly R., Patel I.* Review of Limited Systemic Absorption of Orlistat, a Lipase Inhibitor, in Healthy Human Volunteers. *The J. of Clinical Pharmacology*. 1995; 35(11): 1103–1108. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb04034.x.
46. *Torgerson J., Hauptman J., Boldrin M., 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.
47. *Toplak H., Ziegler O., Keller U. et al.* X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet. Early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes. Metab*. 2005; 7(6): 699–708. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00483.x.

48. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7(1): 21–27. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2004.00428.x.
49. Biondi B. Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. *The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010; 95(8): 3614–3617. DOI: 10.1210/jc.2010-1245.
50. Pucci E., Chiovato L., Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: S109–S112. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801292.
51. Yanovski S., Yanovski J. Long-term Drug Treatment for Obesity. *JAMA.* 2014; 311(1): 74. DOI: 10.1001/jama.2013.281361.
52. Astrup A., Meier D., Mikkelsen B., Villumsen J., Larsen T. Weight Loss Produced by Tesofensine in Patients With Parkinson's or Alzheimer's Disease. *Obesity.* 2008; 16(6): 1363–1369. DOI: 10.1038/oby.2008.56.
53. Astrup A., Madsbad S., Breum L., Jensen T., Kroustrup J., Larsen T. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2008; 372(9653): 1906–1913. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61525-1.
54. Doggrell S. Tesofensine – a novel potent weight loss medicine. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2009; 18(7): 1043–1046. DOI: 10.1517/13543780902967632.
55. Thomsen W., Grottick A., Menzaghi F. et al. Lorcaserin, a Novel Selective Human 5-Hydroxytryptamine_{2C} Agonist: in Vitro and in Vivo Pharmacological Characterization. *J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2008; 325(2): 577–587. DOI: 10.1124/jpet.107.133348.
56. Arena Pharmaceuticals' Lorcaserin for Obesity Passes Major Safety Milestone [home page in the Internet] Pipelinereview.com [cited March 2008]. Available at: (accessed September 7, 2015).
57. Smith S., Weissman N., Anderson C. et al. Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management. *New England J. of Medicine.* 2010; 363(3): 245–256. DOI: 10.1056/nejmoa0909809.
58. Larkin M. Controversy over diet to “prevent cancer”. *The Lancet.* 1998; 352(9142): 1789. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)79875-5.
59. Plodkowski R., Nguyen Q., Sundaram U., Nguyen L., Chau D., St Jeor S. Bupropion and naltrexone: a review of their use individually and in combination for the treatment of obesity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2009; 10(6): 1069–1081. DOI: 10.1517/14656560902775750.
60. Klein S., Wadden T., Erickson J., Kim D. et al. Naltrexone+bupropion combination causes significant weight loss without worsening psychiatric symptoms. Proceedings of 69th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association, New Orleans, Louisiana, USA, June 5–9, 2009; 1730.
61. Allison D., Gadde K., Garvey W. et al. Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial (EQUIP). *Obesity.* 2011; 20(2): 330–342. DOI: 10.1038/oby.2011.330.
62. Gadde K., Allison D., Ryan D. et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2011; 377(9774): 1341–1352. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60205-5.
63. Garvey W., Ryan D., Look M. et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *American J. of Clinical Nutrition.* 2011; 95(2): 297–308. DOI: 10.3945/ajcn.111.024927.
64. Bluher M. Clinical Relevance of Adipokines. *Diabetes & Metabolism Journal.* 2012; 36(5): 317. DOI: 10.4093/dmj.2012.36.5.317.
65. Bluher M. Adipokines-removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular Metabolism.* 2014; 3(3): 230–240. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.01.005.
66. Bauche I., El Mkaem S., Pottier A. et al. Overexpression of Adiponectin Targeted to Adipose Tissue in Transgenic Mice: Impaired Adipocyte Differentiation. *Endocrinology.* 2007; 148(4): 1539–1549. DOI: 10.1210/en.2006-0838.
67. Seoane L.M., Lopez M., Tovar S. et al. Agouti-Related Peptide, Neuropeptide Y, and Somatostatin-Producing Neurons Are Targets for Ghrelin Actions in the Rat Hypothalamus. *Endocrinology.* 2003; 144(2): 544–551. DOI: 10.1210/en.2002-220795.
68. Ahima R.S., Flier J.S. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000; 62: 413–37.
69. Savage D.B., O'Rahilly S. Leptin: a novel therapeutic role in lipodystrophy. *J. of Clinical Investigation.* 2002; 109(10): 1285–1286. DOI: 10.1172/jci200215326.
70. Chou K., Perry C. Metreleptin: First Global Approval. *Drugs.* 2013; 73(9): 989–997. DOI: 10.1007/s40265-013-0074-7.
71. Muller T., Sullivan L., Habegger K. et al. Restoration of leptin responsiveness in diet-induced obese mice using an optimized leptin analog in combination with exendin-4 or FGF21. *J. of Peptide Science.* 2012; 18(6): 383–393. DOI: 10.1002/psc.2408.
72. Amylin and Takeda Discontinue Development of Pramlintide/Metreleptin combination treatment for obesity following commercial reassessment of the program [home page on the Internet] Amylin Pharmaceuticals, Inc. Takeda Pharmaceutical Company Limited [cited August 5, 2011]. Available at: http://www.takeda.com/news/2011/20110805_3889.html (accessed September 7, 2015).
73. Turer A., Scherer P. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia.* 2012; 55(9): 2319–2326. DOI: 10.1007/s00125-012-2598-x.
74. Kusminski C., Scherer P. The Road From Discovery to Clinic: Adiponectin as a Biomarker of Metabolic Status. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 86(6): 592–595. DOI: 10.1038/clpt.2009.155.

75. Okada-Iwabu M., Yamauchi T., Iwabu M. et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*. 2013; 503(7477): 493–499. DOI: 10.1038/nature12656.
76. Lotfy M., Singh J., Kalász H., Tekes K., Adeghate E. Medicinal Chemistry and Applications of Incretins and DPP-4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *The Open Medicinal Chemistry J.* 2011; 5(Suppl2): 82–92. DOI: 10.2174/1874104501105010082.
77. Oh-I S., Shimizu H., Satoh T. et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006; 443(7112): 709–712. DOI: 10.1038/nature05162.
78. Klöting N., Kovacs P., Kern M. et al. Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia*. 2011; 54(7): 1819–1823. DOI: 10.1007/s00125-011-2137-1.
79. Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M. et al. High Incidence of Metabolically Active Brown Adipose Tissue in Healthy Adult Humans: Effects of Cold Exposure and Adiposity. *Diabetes*. 2009; 58(7): 1526–1531. DOI: 10.2337/db09-0530.
80. Canto C., Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Current Opinion in Lipidology*. 2009; 20(2): 98–105. DOI: 10.1097/mol.0b013e328328d0a4.
81. Raschke S., Elsen M., Gassenhuber H. et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One* 2013 September 11; [cited September 11]; 8(9). Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0073680> (accessed September 7, 2015).
82. Timmons J., Baar K., Davidsen P., Atherton P. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012; 488(7413): E9–E10. DOI: 10.1038/nature11364.
83. Tsigos C., Hainer V., Basdevant A. et al. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obesity Facts*. 2008; 1(2): 106–116. DOI: 10.1159/000126822.
84. Aronne L., Wadden T., Peterson C., Winslow D., Odeh S., Gadde K. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity*. 2013; 21(11): 2163–2171. DOI: 10.1002/oby.20584.
85. Kiortsis D. A review of the metabolic effects of controlled-release Phentermine/Topiramate. *HJ*. 2013; 12(4): 507–516. DOI: 10.14310/horm.2002.1438.
86. Caixas A., Albert L., Capel I., Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *DDDT*. 2014; 1419. DOI: 10.2147/dddt.s55587.
87. Greenway F., Whitehouse M., Guttadauria M. et al. Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity. *Obesity*. 2009; 17(1): 30–39. DOI: 10.1038/oby.2008.461
88. Medication Guide Saxenda [home page on the Internet] Novo Nordisk [cited December 2014]. Available format: <http://www.novo-pi.com/saxenda.pdf> (accessed September 7, 2015).
89. Marks D., Pae C., Patkar A. Triple Reuptake Inhibitors: The Next Generation of Antidepressants. *Current Neuropsychopharmacology*. 2008; 6(4): 338–343. DOI: 10.2174/157015908787386078.
90. Rascol O. Tesofensine (NS 2330), a Monoamine Reuptake Inhibitor, in Patients With Advanced Parkinson Disease and Motor Fluctuations. *Arch Neurol*. 2008; 65(5): 577. DOI: 10.1001/archneur.65.5.577.
91. Schoedel K., Meier D., Chakraborty B., Manniche P., Sellers E. Subjective and Objective Effects of the Novel Triple Reuptake Inhibitor Tesofensine in Recreational Stimulant Users. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 88(1): 69–78. DOI: 10.1038/clpt.2010.67.
92. Bray G., Hollander P., Klein S. et al. A 6-Month Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial of Topiramate for Weight Loss in Obesity. *Obesity Research*. 2003; 11(6): 722–733. DOI: 10.1038/oby.2003.102.
93. Phase 2 Results on Zafgen's Weight-Loss Drug Beloranib Released [home page on the Internet] Drug discovery & development [cited November 15, 2013]. Available at: <http://www.dddmag.com/news/2013/11/phase-2-results-zafgens-weight-loss-drug-beloranib-released> (accessed September 7, 2015).