

Фармакотерапия ожирения: новые субстанции и парадигмы

Расширенный реферат статьи Manning S., Pucci A. and Finer N. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms // Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2014, vol. 5 (3), 135–148.

Подготовлен И.В. Полубояриновой

Инициативы в области здравоохранения, направленные на программы профилактики и изменения образа жизни для пациентов с избыточной массой тела, на сегодняшний день с трудом сдерживают эпидемию ожирения. В последние годы медикаментозные методы имели ограниченную роль в клинических алгоритмах лечения пациентов с ожирением. Действительно, ряд привлекших внимание приостановок применения препаратов, направленных на борьбу с ожирением, заметно повлиял на перспективу фармакотерапии ожирения. В этом обзоре мы рассмотрим появление все более растущего множества фармакотерапевтических средств, которые эффективны как в стимулировании снижения массы тела, так и в поддержании потери веса, достигнутой с помощью изменения образа жизни. Разработка этих препаратов как средств борьбы с ожирением идет различными путями, начиная от лоркасерина, селективного серотонинового агента, использующего полезные центральные действия фенфлурамина при отсутствии ассоциированных системных побочных эффектов, до лираглутида, кишечного гормона, уже используемого как сахароснижающий препарат со свойствами подавления аппетита, или новой комбинации лекарственных средств фентермин/топирамат, двух «старых» препаратов, используемых в более низких, чем ранее, дозах, в результате чего достигается аддитивный эффект на снижение массы тела и меньшее количество побочных эффектов. Мы подведем итог ключевым результатам последних рандомизированных контролируемых исследований этих трех препаратов. Хотя эти вещества приводят к клинически значимому снижению массы тела при использовании в качестве монотерапии, применение лекарственных препаратов, направленных на борьбу с ожирением, в качестве дополнительной терапии после активной коррекции образа жизни может оказаться наиболее успешной стратегией. Кроме того, прогрессивный подход к фармакотерапии ожирения, вероятно, является лучшей возможностью наконец обратиться к кризису ожирения в массовом масштабе.

Введение

Ожирение является серьезной и растущей угрозой для здоровья населения во всем мире. Груз сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания и некоторые виды рака, связанные с ожирением, лишь усиливают тяжесть кризиса ожирения [68]. В 2008 г. во всем мире более 200 млн мужчин и почти 300 млн женщин страдали ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), что представляет собой приблизительное удвоение распространенности заболевания с 1980 г. [22]. Считается, что распространенность ожирения уже достигла масштабов эпидемии в западных странах, в частности в некоторых из них, несмотря на недавнее плато, распространенность превышает 30 % [24]. Кроме того, выраженное ожирение несет непропорционально тяжелую медицинскую и экономическую нагрузку как на индивидуальном, так и на общественном уровне [28]. Инициативы в области здравоохранения на сегодняшний день с трудом сдер-

живают увеличение числа новых случаев ожирения и затруднены неудачами в оценке последствий превентивных стратегий, как это было показано в недавнем отчете Института медицины США (<http://iom.edu/Reports/2013/Evaluating-Obesity-Prevention-Efforts-A-Planfor-Measuring-Progress.aspx> в доступе с 21 августа 2013 г.).

В то время как профилактика ожирения необходима стратегически, лечение пациентов с ожирением также является приоритетной задачей. В этом обзоре будет рассмотрено появление все более растущего множества фармакотерапевтических средств, которые эффективны как в стимулировании снижения массы тела, так и в поддержании потери веса, достигнутой с помощью изменения образа жизни. В отличие от бариатрической хирургии, фармакотерапия предоставляет возможность для улучшения результатов лечения у многих миллионов пациентов, которым принесло бы пользу снижение массы тела.

Место фармакотерапии в лечении ожирения

Модификация образа жизни остается краеугольным камнем в вопросе контроля массы тела. Программы изменения образа жизни, которые включают диетотерапию, физические упражнения или психологические аспекты, являются эффективными в отношении снижения массы тела в краткосрочной и среднесрочной перспективе [20, 39], как и более интенсивное замещение пищи или очень низкокалорийные диеты у пациентов с выраженным ожирением (ИМТ ≥ 35 кг/м²) [37, 52]. Однако в долгосрочной перспективе большинство пациентов вновь набирают большую часть ранее потерянного веса [2]. В настоящее время бариатрическая хирургия применяется у пациентов с морбидным и осложненным ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м² или ≥ 35 кг/м² при наличии хотя бы одного связанного с ожирением заболевания) и является наиболее эффективным методом лечения в этой группе больных как в отношении количественных значений достигнутой

потери веса, так и с точки зрения продолжительности похудения или «поддержания веса», а также улучшения течения связанных с ожирением заболеваний [35, 54, 55]. Клиническое исследование пациентов с ожирением в Швеции показало, что при сравнении с консервативным способом ведения бариатрическая хирургия также ассоциирована с долгосрочным снижением смертности от всех причин [54]. Тем не менее оперативное лечение никогда не сможет быть проведено более чем у малой доли таких пациентов с ожирением и несет риски, хотя и низкие, хирургических осложнений [32] и повторного набора веса [34]. Таким образом, необходим альтернативный эффективный терапевтический подход. Стандартное ведение предполагает присоединение фармакотерапии ожирения только после коррекции питания, физической активности, поведенческих аспектов жизни пациента и оценки достигнутого эффекта (<http://publications.nice.org.uk/obesity-cg43> в доступе 21 августа 2013 г.). Однако двунаправленный подход с использованием медикаментозных препаратов как дополнительной терапии после изменения образа жизни для поддержания достигнутого снижения массы тела в конечном итоге может оказаться наиболее полезной парадигмой [10, 21, 49, 63].

Проблемы фармакотерапии ожирения

Ожидания и цели

Ожидания пациента и врача от медикаментозной терапии ожирения могут отличаться и часто трудно выполнимы. Врач будет считать, что идеальным средством для лечения ожирения станет препарат, который будет селективно уменьшать запасы жира в организме, в особенности висцерального, за счет нормализации регуляторных и метаболических нарушений, вовлеченных в патогенез ожирения, до той степени, чтобы смягчить или вылечить связанные с ожирением сопутствующие медицинские и психологические на-

рушения, что впоследствии приведет к уменьшению смертности и улучшению качества жизни. Кроме того, идеальный препарат также должен проявлять лишь незначительные, если таковые имеются, побочные эффекты, иметь пероральный путь приема при долгосрочном использовании и быть широкодоступным по приемлемой цене. Тем не менее неполное понимание этиопатогенеза ожирения до сих пор препятствует развитию специфичной, направленной на молекулярные мишени (таргетной) терапии заболевания [46]. Успех заместительной терапии лептином при чрезвычайно редком врожденном дефиците этого вещества, приводящем к раннему началу тяжелого ожирения, является единственным примером такого целевого подхода [47]. Длительное нарушение баланса между поступлением и расходом энергии, несомненно, лежит в основе накопления избыточного количества жира в организме [58]. Действительно, растущая доступность продовольствия за последние 30 лет широко признана одним из основных факторов эпидемии ожирения [59]. Высокая наследуемость ожирения предполагает сильный генетический компонент в патофизиологии [46]. В то время как были достигнуты существенные успехи в изучении генетических факторов, лежащих в основе предрасположенности к ожирению [9, 41], включая идентификацию большого числа генетических вариантов, связанных с риском ожирения [67], перевод этих открытий в профилактические и лечебные мероприятия с прямым клиническим эффектом оказался чрезвычайно сложным [43], и «персонализированная» терапия ожирения в настоящее время остается вне реальной досягаемости [17].

С точки зрения пациента, потеря веса сама по себе может рассматриваться как один из ключевых итогов, и часто ожидания в этом вопросе могут быть нереалистичными [18, 65]. В то время как поддерживаемое умеренное снижение массы тела на 5–10 % приведет к улучшению здоровья

[13, 60], лишь немногие пациенты рассматривают это как успешный исход потери веса [25]. Кроме того, результаты исследования LookAHEAD у пациентов с ожирением и СД2 говорят о том, что снижение массы тела на 8 % за счет интенсивного изменения образа жизни недостаточно для уменьшения сердечно-сосудистых заболеваний [70]. В целом существует нехватка данных о том, подтверждаются ли преимущества модификации образа жизни и медикаментозной терапии и преобразуются ли они в долгосрочную профилактику связанных с ожирением сопутствующих заболеваний [16].

Одобрение регулирующих органов

Федеральная комиссия США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) различаются по своим позициям в отношении лекарств для лечения ожирения. Согласно проекту руководства FDA 2007 г. по лекарственным препаратам, применяемым при ожирении, требуется достижение статистически значимого различия (не менее 5 %) в среднем снижении массы тела между препаратом-кандидатом и плацебо в течение года, а также доля лиц с потерей массы тела более 5 % от исходной в группе лекарства-кандидата должна быть выше 35 % и почти вдвое превышать аналогичный показатель в группе плацебо. В отличие от этого EMA рассматривает снижение массы тела от исходной более клинически значимым, чем плацебо-вычитаемая потеря веса, и требует доказательств снижения массы тела не менее чем на 10 % от исходного значения за год, которое также должно быть по крайней мере на 5 % больше, чем достигается на плацебо. Руководство EMA также утверждает, что когда клинический ответ составляет по меньшей мере 10 % снижения массы тела к концу первого года, доля респондентов в каждой руке лечения может рассматривать-

ся как альтернативный критерий первичной эффективности. Хотя FDA и EMA приводят потерю веса в качестве основного критерия эффективности, снижение массы тела должно сопровождаться соразмерным улучшением сердечно-сосудистых факторов риска. Одним из важнейших пунктов для обеих организаций является то, что вышеуказанные критерии являются руководством, а не безусловными арбитрами успеха или провала, и как FDA, так и EMA сохраняют за собой полное право принять окончательное решение по поводу эффективности и безопасности каждого нового лекарства-кандидата в зависимости от конкретного случая. Кроме того, пока не существует путей регулирования лицензирования препаратов для «поддержания веса» или «предотвращения повторного набора веса».

Два недавних события существенно изменили нормативную и маркетинговую перспективу для разработки, регистрации и коммерческого внедрения новых препаратов для лечения ожирения. Первым стало приостановление разрешения на продажу римонабанта на европейском рынке в октябре 2008 г. в связи с увеличением числа сообщений о психиатрических побочных эффектах и суицидальном поведении (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500014774.pdf в доступе 21 августа 2013 г.).

Вторым было изъятие из оборота сибутрамина в Европе (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/01/WC500069995.pdf в доступе 21 августа 2013 г.) и США как последствие исследования SCOUT, изучавшего сердечно-сосудистые

исходы терапии сибутрамином [33] и продемонстрировавшего более высокую частоту нефатальных инфарктов миокарда и инсультов у пациентов при лечении сибутрамином по сравнению с плацебо. Римонабант и сибутрамин стали последними в длинной цепи препаратов центрального действия при лечении ожирения (табл. 1), которые были связаны с крупными проблемами безопасности [50]. На этом фоне, а также учитывая факт, что фармакотерапия ожирения, по всей вероятности, будет длительно и широко использоваться, со стороны регулирующих органов существует соответствующий спрос на наличие доказательств очень благоприятного соотношения польза-риск для любого нового препарата. FDA (формально) и EMA (на практике) теперь требуют постмаркетинговые исследования, в том числе изучения долгосрочных сердечно-сосудистых исходов для оценки влияния препарата на риск серьезных нежелательных кардиальных явлений.

Как и для любого препарата, понимание нежелательных целенаправленных эффектов средств для лечения ожирения (например, симпатомиметической активности сибутрамина или снижения настроения для римонабанта) и характеристик внецелевых эффектов необходимо для обеспечения безопасности.

Разработка лекарственных препаратов

Помимо препятствий в получении разрешения от регулирующих органов, рынок фармакотерапии ожирения оказался не столь прибыльным, как ожидалось. Прода-

жи препаратов не смогли оправдать надежды или прогнозы по причине низкого уровня внедрения и короткой продолжительности использования пациентами [29]. В США нежелание медицинских страховщиков предоставлять компенсацию за препараты против ожирения часто приводится в качестве основной причины того, почему продажи новых препаратов против ожирения неутешительны. Среди пациентов с тяжелым ожирением в США интерес к лечению ожирения высок, однако показатели охвата терапией низкие [3]. Тем не менее в Великобритании проникновение на рынок также низкое, хотя пациентам обычно возмещается стоимость препаратов для лечения ожирения. Высокие ожидания врачей, выписывающих лекарства, и пациентов, а также недостаточный опыт специалистов или врачей первичного звена в лечении ожирения являются слишком распространенным сценарием [64]. Эти проблемы должны быть решены, прежде чем любой новый препарат против ожирения, выходящий на рынок, сможет получить реальный шанс на коммерческий успех.

Новая фармакотерапия ожирения

Препараты для лечения ожирения могут быть рассмотрены в рамках двух больших категорий: центрального действия для подавления аппетита или усиления чувства сытости, которые могут также иметь и периферические действия; и средства периферического действия, например орлистат, который является ингибитором желудочной и панкреатической липаз и блокирует всасывание жиров из кишечника. Учитывая роль головного мозга в контроле

Таблица 1. Приостановление лицензирования препаратов для лечения ожирения

Лекарственный препарат	Год	Причина для прекращения использования
Динитрофенал	1938	Дерматит, нейропатия, агранулоцитоз, нарушение зрения, смерть
Аминорекс	1968	Хроническая легочная гипертензия
Амфетамины (график II)	1971	Зависимость, артериальная гипертензия, миокардиотоксичность
Фенфлюрамин/дексфенфлюрамин отдельно или в комбинации с фентермином	1997	Заболевание клапанов сердца
Фенилпропаноламин	2000	Геморрагический инсульт
Римонабант	2009	Психиатрические нарушения, депрессия, суицидальные мысли
Сибутрамин	2010	Риск серьезных сердечно-сосудистых событий

аппетита и данные о высоком уровне экспрессии «генов предрасположенности к ожирению» в мозге [69], препараты центрального действия, по всей видимости, являются наиболее многообещающими. В настоящее время симпатомиметические лекарственные препараты, такие как фентермин и диэтилпропион, одобрены только в США для краткосрочного (менее 3 месяцев) лечения и, таким образом, не вписываются в рациональную модель лечения хронического расстройства. Тем не менее FDA недавно одобрило агонист серотонина Лоркасерин (Belviq; Arena/Eisai, Токио, Япония) и комбинацию низкодозированных фентермина/топирамата (Qsymia; VIVUS Inc, Маунтин-Вью, Калифорния, США), что увеличивает вероятность улучшения текущей модели лечения ожирения. В Европе оба препарата были отклонены в первую очередь в связи с опасениями в отношении безопасности, которая не была продемонстрирована [6]. Также перспективной является разработка в качестве средства для лечения ожирения аналога глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), лираглутида, в дозах более высоких, чем применяются для контроля гипергликемии. В этом обзоре суммированы важные результаты последних рандомизированных контролируемых исследований (табл. 2), изучавших снижение массы тела при применении вышеуказанных трех препаратов, в том числе обсуждение их побочных эффектов.

Лоркасерин

Лоркасерин – это агонист серотонинового рецептора 2С типа (5HT₂CR), разработанный для использования 5HT₂CR-специфичных положительных эффектов фенфлурамина и при этом устранявший нежелательные эффекты активации 5-HT_{2A} и 5-HT_{2B} рецепторов [23]. Лоркасерин официально начал применяться в США в июне 2013 г. Его эффективность и безопасность были оценены в трех отдельных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы [19, 45, 56]. В двухлетнем исследовании BLOOM [56] 3182 пациента с ИМТ 30–45 кг/м² или 27–45 кг/м² и по крайней мере одним ассоциированным с избыточным весом заболеванием были рандомизированы для получения плацебо два раза в день или Лоркасерина 10 мг два раза в день, причем через год завершившие терапию снова были рандомизированы в соотношении 1:1 для продолжения приема Лоркасерина или перехода на плацебо. Первичные конечные точки эффективности оценивали процент снижения массы тела за год и поддержания веса через два года у пациентов, достигших по крайней мере 5 % потери веса в течение первого года. В одногодичном исследовании BLOSSOM [19] 4008 пациентов с ИМТ 30–45 кг/м² или 27–29,9 кг/м² и по крайней мере одним ассоциированным с избыточным весом заболеванием были рандомизированы в группы плаце-

бо, Лоркасерина 10 мг ежедневно или Лоркасерина 10 мг два раза в день. По сравнению с плацебо эффективность Лоркасерина через год составила 3,6 кг. Как было показано в недавнем мета-анализе, учитывавшем результаты пяти рандомизированных контролируемых исследований, сам по себе Лоркасерин приводит лишь к умеренному снижению массы тела: средняя потеря веса составила 3,2 кг за год и ИМТ уменьшился на 1,2 кг/м² по сравнению с плацебо [14].

Следует отметить, что у пациентов в исследовании BLOOM наблюдалось увеличение массы тела в течение второго года активного лечения, что позволяет предположить развитие толерантности к действию Лоркасерина. Первичной конечной точкой второго года исследования было определение среди пациентов, которые потеряли по крайней мере 5 % от исходного веса тела за 52 недели, доли тех, кто поддерживал достигнутую степень снижения массы тела в конце второго года лечения. Хотя скорость набора веса у участников, продолжавших терапию Лоркасеринном была меньше, чем наблюдаемая у пациентов, которые были переведены на плацебо, тем не менее наклон кривой вверх был гораздо круче, чем это наблюдалось в группе пациентов, получавших плацебо на протяжении всего исследования (группа плацебо/плацебо). В соответствии с возникновением фармакологической толерантности разница между про-

Таблица 2. Обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований препаратов для лечения ожирения

Препарат	Источник	Число пациентов (с СД2)	ИМТ (среднее)	Возраст (среднее)	СВ за год (среднее), %	Пациенты со СВ > 5 % (vs плацебо)	Частые побочные эффекты	Редкие побочные эффекты
Лоркасерин	Smith и соавт., 2010 (BLOOM)	3182 (0)	36,2	44,1	3,7	45 % vs 20 %	Сухость во рту, усталость	Тошнота, инфекции мочевых путей
Лоркасерин	Fidler и соавт., 2011 (BLOSSOM)	4008 (0)	35,9	43,8	3,0	47 % vs 25 %	Головокружение, головная боль	Запор/диарея, гипогликемия (у пациентов с СД2)
Лоркасерин	O'Neil и соавт., 2012 (BLOOM-DM)	604 (604)	36,0	52,4	3,5	45 % vs 16 %		
Фентермин/топирамат	Allison и соавт., 2012 (EQUIP)	1267 (0)	42,2	42,6	9,4	67 % vs 17 %	Парестезии, сухость во рту	Учащенное сердцебиение, нарушение внимания
Фентермин/топирамат	Gadde и соавт., 2011 (CONQUER)	2487 (393)	36,6	51,1	8,6	70 % vs 21 %	Запор, головная боль, извращение вкуса, бессонница, головокружение	Облысение, диарея, тревожность и раздражительность, депрессия/усталость, помутнение зрения, глаукома
Лираглутид	Astrup и соавт., 2012	398 (21)	34,8	45,9	4,9	73 % vs 28 %	Тошнота, рвота	Панкреатит
Лираглутид*	Wadden и соавт., 2013	422 (0)	35,6	46,2	6,1	51 % vs 21 %	Запор, диарея, головная боль	

* Пациенты в этом исследовании были рандомизированы после вводной фазы на низкокалорийной диете, за время которой средняя потеря веса составила 6 %. ИМТ — индекс массы тела; СД2 — сахарный диабет 2 типа; СВ — снижение веса.

центом пациентов, достигших более 5 % потери веса на фоне приема препарата по сравнению с плацебо, уменьшилась с 27,2 % на 52-й неделе до 17,6 % на 104-й неделе. На основании данных исследования, в лицензии на лекарственный препарат определено, что в случае если после 12 недель лечения Лоркасерином не отмечено снижение массы тела по меньшей мере на 5 % от исходной, применение препарата должно быть прекращено, так как маловероятно, что пациент сможет достигнуть значимого снижения веса при продолжении терапии.

Исследование Лоркасерином у пациентов с избыточным весом или ожирением, имевших СД2 с терапией препаратом сульфонилмочевины или метформином (BLOOM-DM) [45], выявило среднее снижение веса $5,0 \pm 0,35$ % на Лоркасерином 10 мг ежедневно, $4,5 \pm 0,35$ % на Лоркасерином 10 мг два раза в день по сравнению с $-1,5 \pm 0,36$ % в группе плацебо. Гликированный гемоглобин (HbA1c) улучшился примерно на 1 % на фоне терапии Лоркасерином. Среди пациентов, получавших Лоркасерином 10 мг два раза и один раз в день, симптоматические гипогликемии были отмечены у 7,4 и 10,5 % пациентов соответственно по сравнению с 6,3 % в группе плацебо и были более распространены у тех, кто получал препараты сульфонилмочевины. Не было отмечено ни одного случая тяжелой гипогликемии (эпизода, приведшего к спутанности, потере сознания или терапии с использованием парентеральных препаратов) во всех группах исследования, ни один пациент не выбыл из исследования по причине гипогликемии.

Европейский комитет по медицинским продуктам, предназначенным для человека (CHMP), был обеспокоен в отношении потенциального риска опухолей, особенно при долгосрочном использовании, потенциального риска психических расстройств и вальвулопатии (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143811.pdf в доступе 21 августа 2013 г.).

В результате этого неблагоприятного отчета Arena Pharmaceuticals отозвала свою заявку на утверждение продукта в Европейском союзе. Риск рака в исследованиях на животных вызвал обеспокоенность в FDA, когда оно в первый раз отклонило Лоркасерином, но в конечном итоге эксперты пришли к выводу, что у самок крыс заболеваемость аденокарциномой молочной железы увеличилась при плазменной концентрации, в 87 раз превышающей суточную клиническую дозу человека, заболеваемость фиброаденомой молочной железы была повышена у самок крыс при всех дозах, превышающих безопасную клиническую, однако неизвестно, насколько актуален для человека этот отмеченный рост заболеваемости аденокарциномами и фиброаденомами у крыс (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022529lbl.pdf в доступе 21 августа 2013 г.).

Что касается вальвулопатии, анализ трех исследований [66] обнаружил, что годовые темпы выявленной по данным эхокардиографии вальвулопатии составили 2,04 % в группе плацебо и 2,37 % в группе Лоркасерином при внесении отсутствующих показателей, или 2,45 и 2,57 % соответственно для завершивших год исследования. Различия между группами плацебо и Лоркасерином были небольшими и статистически незначимыми, с точечной оценкой риска 1,16 [95 % доверительный интервал (ДИ) 0,81–1,67] в рандомизированной популяции и 1,03 (95 % ДИ 0,68–1,57) у завершивших исследование.

Другой проблемой является возможность взаимодействия с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, многими антидепрессантами) или ингибиторами моноаминоксидазы, приводящая к серотониновому синдрому и злокачественному нейролептическому синдрому. Часто встречающиеся нежелательные явления, связанные с Лоркасерином, согласуются с его механизмом действия как серотонинергического агониста и включают затуманенное зрение,

головокружение, сонливость, головную боль, желудочно-кишечные расстройства и тошноту. Лоркасерином противопоказан при беременности в связи с риском тератогенности. Стратегия будущего развития для Лоркасерином в Европе остается в стадии рассмотрения.

Фентермин/топирамат

Второе средство, недавно одобренное FDA, использует принцип сочетания двух препаратов с синергетическими эффектами, что позволяет снизить дозу каждого и, таким образом, уменьшить токсичность без потери в эффективности. Фентермин и топирамат замедленного высвобождения (Qnexa/Qsiva/Qsymia) был выпущен на рынок в сентябре 2012 г. Фентермин, неселективный стимулятор высвобождения норадреналина, дофамина и серотонина в синаптическую щель, с 1960 г. широко используется (в основном за пределами Европы) в качестве средства краткосрочного подавления аппетита [51]. Топирамат является противосудорожным препаратом, однако после нескольких сообщений о снижении массы тела, возникающем у пациентов с эпилепсией, в клинических исследованиях препарат был оценен как потенциальное средство для борьбы с ожирением [8]. Топирамат приводил к существенному снижению веса у пациентов с ожирением, в частности при приеме после начальной потери веса на фоне очень низкокалорийной диеты [5], однако препарат не назначается в качестве монотерапии для лечения ожирения из-за дозозависимых психоневрологических и когнитивных побочных эффектов, таких как нарушение памяти и внимания, затруднение речи и изменение настроения [44, 57]. Хотя точный механизм действия топирамата в отношении снижения веса не известен, эксперименты на животных показывают, что вызванная топираматом потеря веса является следствием повышения расхода энергии, снижения энергетической эффективности и уменьшения потребления калорий из-за подавления аппетита [48].

Комбинация фентермин/топирамат является формой для ежедневного приема один раз в день, разработанная для обеспечения немедленного освобождения фентермина и замедленного высвобождения топирамата, что не будет достигнуто простым объединением двух препаратов, уже существующих на рынке (т. е. комбинированный препарат создает пиковое воздействие фентермина утром и пик концентрации топирамата вечером). Фентермин/топирамат были оценены в клинических исследованиях в трех различных дозировках, т. е. фентермин/топирамат 3,75/23 мг (низкая доза), 7,5/46 мг (промежуточная доза) и 15/92 мг (полная доза) – дозы, которые существенно ниже, чем при использовании каждого из компонентов в виде монотерапии [1, 26, 27].

Известны два клинических исследования, обеспечившие данные по эффективности и безопасности, которые легли в основу одобрения препарата. EQUIP [1] включало 1267 участников в возрасте до 70 лет с ИМТ не менее 35 кг/м². Большинство пациентов в этом исследовании были женщины (82,9 %) европеоидной расы (80 %), средний возраст участников составил 42,6 года, средняя масса тела 116,1 кг и средний ИМТ 42,1 кг/м². В исследовании EQUIP включались пациенты с контролируемым артериальным давлением ($\leq 140/90$ мм рт. ст. при использовании до двух антигипертензивных препаратов), уровнем глюкозы крови натощак до 110 мг/дл и триглицеридов до 200 мг/дл при отсутствии или использовании одного гиполипидемического препарата. В этом исследовании сравнивали плацебо с низкодозовой и полнодозовой комбинацией. У пациентов в группах плацебо, низкой и полной дозы в течение 56 недель было отмечено снижение массы тела на 1,6, 5,1 и 10,9 % от исходного веса соответственно. При категориальном анализе 17,3 % пациентов, получавших плацебо, 44,9 % участников в группе низких доз и 66,7 % в группе полной дозы снизили массу тела не менее чем на 5 % от исходной в течение 56 недель.

Исследование CONQUER [26] включало 2487 взрослых пациентов в возрасте до 70 лет с ИМТ 27–45 кг/м² (без нижнего предела ИМТ в случае наличия СД2), а также необходимым условием являлось наличие двух сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, СД2 или висцеральное ожирение). Таким образом, популяция пациентов представляла тех, кто имеет более высокий риск из-за последствий избыточного веса. Опять же, большинство участников были женщины (69,7 %) европеоидной расы (86 %), с исходной средней массой тела 103,1 кг и средним ИМТ 36,6 кг/м². В этой популяции оценивалась эффективность и безопасность средних и высоких доз фентермина/топирамата. Период титрования требуется для комбинации фентермина/топирамата начиная с дозировки 3,75/23 мг. В этих исследованиях период титрации составлял 4 недели, в то время как рекомендации для использования указано не менее 2 недель. Все участники в этих исследованиях получили программу модификации образа жизни, основанную на программе LEARN [11]. Первичным исходом являлся процент потери веса. 70 % пациентов, получавших высокие дозы фентермина/топирамата, снизили массу тела не менее чем на 5 % от исходной по сравнению с 62 % на средних дозах фентермина/топирамата и 21 % группы плацебо. Средний процент потери веса составил 9,8 % в группе с высокими дозами, 7,8 % при средних дозах и 1,2 % в группе плацебо. Интересно, что соответствующие пропорции пациентов, у которых было достигнуто снижение массы тела не менее чем на 10 %, были 48, 37 и 7 % соответственно. Эта комбинация лекарственных препаратов привела к более высокой потере веса, чем ранее было отмечено в клинических исследованиях других препаратов для борьбы с ожирением, таких как фенфлюрамин, сибутрамин, орлистат или римонабант. Исследование CON-

QUER было продлено для второго года наблюдения за пациентами, продолжившими прием назначенного лечения. Это было опубликовано как исследование SEQUEL (676 участников) [27]. В конце второго года лечения пациенты, завершившие исследование на приеме средних доз комбинации, сохраняли снижение массы тела на 9,3 % от исходной, а участники, получавшие высокие дозы, сохраняли потерю веса на 10,7 % от исходного значения.

Нежелательные эффекты, связанные с лечением комбинацией фентермина/топирамата, как правило, соответствуют данным, полученным для фентермина (т. е. сухость во рту, запоры, бессонница и учащенное сердцебиение) и для топирамата (т. е. головокружение, парестезии, нарушение внимания, метаболический ацидоз и нефролитиаз), а также включают головную боль, извращение вкуса (искажение вкусовых ощущений), алопецию и гипокалиемию. Другие потенциально серьезные проблемы безопасности, касающиеся комбинированного препарата, связаны с тератогенностью, повышением ЧСС в покое и тревогой/депрессией (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM292315.pdf> в доступе 21 августа 2013 г.).

Препарат может увеличить риск острой миопии и вторичной закрытоугольной глаукомы. В докладе FDA подчеркиваются ранее полученные результаты о том, что женщины, получавшие топирамат во время беременности (по существу показанию для лечения эпилепсии), с большей вероятностью имели детей, родившихся с рото-лицевой расщелиной. В клинических исследованиях фентермина/топирамата при ожирении было зарегистрировано 34 беременности, и прием препарата был прекращен вскоре после обнаружения факта беременности; 19 беременностей закончились в срок, 15 родившихся детей подвергались воздействию топирамата, однако не было отмечено никаких

неблагоприятных исходов для плода. Для снижения риска тератогенности женщины детородного возраста должны иметь отрицательный тест на беременность до начала терапии фентермином/топираматом и ежемесячно в дальнейшем. Дополнительной проблемой является то, что топирамат может нарушать фармакокинетику пероральных контрацептивов, что приводит к снижению защиты, хотя такой риск маловероятен при дозах, превышающих 200 мг в день. Соответственно, одобрение фентермина/топирамата требует оценки рисков и стратегии смягчения последствий для наилучшей информированности пациентов и назначающих препарат врачей о риске тератогенности. При наступлении беременности во время приема фентермина/топирамата лечение должно быть немедленно прекращено.

В исследовании CONQUER лечение фентермином/топираматом в средних и высоких дозах было связано со средним увеличением частоты сердечных сокращений на 0,6 и 1,6 ударов в минуту (уд/мин.) соответственно по сравнению с плацебо [26]. Тем не менее среди участников исследования, получавших эти дозы препарата, было отмечено большее снижение средних значений артериального давления, чем в группе плацебо. Высокая доля пациентов на терапии фентермином/топираматом также испытывали увеличение частоты сердечных сокращений по сравнению с получавшими плацебо (> 20 уд/мин.: 13,5 % на средних дозах, 19,6 % на полной дозе по сравнению с 11,9 % в группе плацебо). В течение двух лет небольшое увеличение ЧСС сохранялось на терапии фентермином/топираматом, хотя разница по сравнению с плацебо не была статистически значимой [27]. В то же время наблюдалось снижение систолического и диастолического артериального давления, и не было отмечено увеличения общего числа основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на терапии фентермином/топираматом по сравнению с плацебо. Также вызывает

озабоченность когнитивная дисфункция, сопровождающаяся затруднением речи, нарушением памяти, спутанностью сознания или нарушением способности подбора слов [53]. Если это развивается, пациентам следует рекомендовать отказ от вождения автомобиля и прекращение лечения. Фентермин/топирамат не должен использоваться у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы. Принимая во внимание значительное снижение массы тела и благоприятное изменение артериального давления, FDA пришло к выводу, что соотношение польза-риск является положительным, и одобрило применение фентермина/топирамата (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM292315.pdf> в доступе 21 августа 2013 г.).

Инструкция к препарату рекомендует регулярный мониторинг сердечного ритма и предостерегает от использования у пациентов с недавно перенесенными или нестабильными сердечными и цереброваскулярными заболеваниями, так как его использование у таких пациентов не было изучено. Аналогично лоркасерину, FDA настаивает, что если после 12 недель лечения фентермином/топираматом в средних дозах у пациента не было отмечено снижения массы тела по меньшей мере на 3 % от исходной величины, то либо препарат должен быть отменен, либо доза должна быть увеличена. Если выбран вариант увеличения дозы и у пациента не будет отмечено снижения веса на 5 % от исходного во время дополнительных 12 недель лечения, препарат следует отменить, поскольку маловероятно, что пациент сможет достигнуть значимого снижения массы тела при продолжении терапии.

Европейский CHMP вновь занял прямо противоположную точку зрения и в октябре 2012 г. выступил против разрешения продаж фентермина/топирамата в Европейском союзе в связи с озабоченностью по поводу потенциальных долгосрочных эффектов на сердечно-сосудистую

и центральную нервную систему, тератогенного потенциала, а также возможности использования пациентами, для которых эта комбинация препаратов не показана (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500134085.pdf в доступе 21 августа 2013 г.). ЕМА подтвердило это решение в феврале 2013 г. и, по всей видимости, результаты планируемого изучения сердечно-сосудистых исходов будут необходимы как условие для пересмотра.

Агонисты рецептора ГПП-1

Учитывая относительную нехватку эффективных средств для борьбы с ожирением и отсутствие перспектив для разработки новых препаратов, исследователи и клиницисты все чаще обращаются к стратегии репозиционирования лекарственных препаратов для расширения терапевтических возможностей. Появление агонистов рецепторов ГПП-1 и инкретиновой терапии уже существенно расширило арсенал для лечения СД2 [40]. Теперь анорексигенные свойства этих препаратов используются при контроле ожирения даже у пациентов без диабета [30]. Недавно проведенный мета-анализ эффектов агонистов ГПП-1 на массу тела в клинических исследованиях пациентов с избыточной массой тела или ожирением при наличии или отсутствии СД2 показал, что большей потери веса достигли пациенты, получавшие агонисты ГПП-1 по сравнению с контрольными группами (взвешенное среднее различие -2,9 кг, 95 % ДИ от -3,6 до -2,2; 21 исследование, 6411 участников) [62]. Тем не менее вес был вторичной конечной точкой в большинстве проанализированных в мета-анализе клинических исследованиях.

Лираглутид (Виктоза, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Дания) является длительно действующим агонистом ГПП-1 рецепторов, который примерно на 97 % гомологичен нативному ГПП-1. Лираглутид

также метаболизируется дипептидилпептидазой IV, но гораздо медленнее [42], что приводит к увеличению продолжительности действия. Препарат лицензирован для лечения СД2 и в настоящее время не имеет показаний в качестве средства для снижения массы тела. Однако накопление данных клинических исследований, проведенных на существующих «диабетических» дозах и более высоких, вплоть до 3,0 мг, позволяют предположить, что лираглутид сможет играть ведущую роль в терапии ожирения в ближайшем будущем. Получены данные ряда исследований лираглутида у пациентов с ожирением, помимо изучения сахароснижающих свойств.

В рандомизированном исследовании II фазы для определения оптимальной дозы эффекты лираглутида были исследованы у взрослых пациентов с ожирением ($n = 564$, ИМТ 30–40 кг/м²) [7]. Участникам рекомендовали соблюдение диеты с дефицитом поступления энергии на 500 ккал/сут и увеличение физической активности. Среднее снижение массы тела при приеме лираглутида в дозах 1,2; 1,8; 2,4 и 3,0 мг составило 4,8; 5,5; 6,3 и 7,2 кг соответственно по сравнению с 2,8 кг в группе плацебо и 4,1 кг при приеме орлистата, служившего препаратом сравнения, и было на 2,1–4,4 кг выше, чем в группе плацебо. Доля пациентов, которые потеряли более 5 % веса на фоне приема лираглутида в дозе 3,0 мг, составила 76 % ($n = 70$) по сравнению с плацебо (30 %, $n = 29$) или орлистатом (44 %, $n = 42$). В частично открытом продолжении исследования участники, получавшие лираглутид в дозе 2,4/3,0 мг в течение двух лет ($n = 184$), поддерживали снижение веса на 7,8 кг, достигнутое за два года с момента включения в исследование, и потеряли на 3,0 кг больше (1,3–4,7), чем участники, получавшие орлистат ($n = 95$) [4]. Предварительные результаты исследования SCALE, изучавшего способность лираглутида вызвать и поддерживать снижение массы тела у пациентов без СД2, страдающих избыточным ве-

сом или ожирением с сопутствующими заболеваниями, такими как преддиабет, артериальная гипертензия и дислипидемия, показали, что средняя потеря веса у участников, получавших лираглутид в дозе 3 мг в течение 56 недель, составила 8,0 % по сравнению с 2,6 % испытуемых, получавших плацебо. Доля пациентов, достигших снижения массы тела по меньшей мере на 5 %, в группе лираглутида в дозе 3 мг была 64 %, а в группе плацебо – 27 %. Доля участников, достигших потери веса на 10 %, составила 33 % для 3 мг лираглутида и 10 % для плацебо (http://www.novonordisk.com/include/asp/xe_news_attachment.asp?sAttachmentGUID=3f254ec7-1b91-4334-bf0d-572d4e6a4c3e в доступе 15 декабря 2013 г.).

Wadden и соавт. позволили более глубоко понять терапевтический потенциал лираглутида в контроле ожирения [63]. Результаты рандомизированного исследования III фазы с вводным периодом, включавшим диету и физические упражнения, лечение участников, достигших по крайней мере 5 % потери веса в фазе включения ($n = 551$, ИМТ ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² с сопутствующими заболеваниями), либо лираглутидом, либо плацебо, показали, что терапия лираглутидом позволяет не только поддерживать потерю веса, достигнутую изменением образа жизни, но и приводит к дополнительному снижению массы тела на 6 % в течение 56 недель ($n = 159$ в группе, получавшей лираглутид) по сравнению с 0,2 % в контрольной группе ($n = 146$). Таким образом, терапия лираглутидом после модификации образа жизни может являться успешной терапевтической моделью. Еще одно недавнее исследование пациентов, страдающих избыточной массой тела или ожирением с преддиабетом [36], показало, что испытуемые, которые продолжали ежедневно применять лираглутид в дозе 1,8 мг/сут ($n = 24$), отмечали в два раза большее снижение веса, чем участники на плацебо ($n = 27$; 6,8 против 3,3 кг, $p < 0,001$). Пациенты, получавшие терапию лира-

лутидом, также продемонстрировали значительное улучшение плазменной концентрации глюкозы во время теста подавления инсулином (–3,2 против 0,2 ммоль/л; $p < 0,001$) и достоверно ($p < 0,04$) большее снижение систолического артериального давления (–8,1 против –2,6 мм рт. ст.), уровня глюкозы натощак (–0,5 против 0 ммоль/л) и концентрации триглицеридов (–0,4 против –0,1 ммоль/л).

Лираглутид обычно хорошо переносится. Легкая или умеренная тошнота и рвота являются основными побочными эффектами и часто носят временный характер [4], но могут способствовать снижению веса, как было показано при анализе рандомизированного исследования Astrup; те, кто перенес транзиторную тошноту или рвоту, потеряли приблизительно на 3 кг больше, чем те, у кого этих эффектов не было [38]. Кроме того, исследования механизма у пациентов с СД2 предполагают, что снижение веса может включать комбинированные эффекты на потребление и расход энергии [31]. Как и для всех агонистов рецепторов ГПП-1, еще не получены данные о долгосрочной безопасности, однако в условиях развивающейся области исследований были продемонстрированы кардиопротективные свойства инкретиновой терапии на животных моделях и у людей [61]. Растут опасения по ассоциации между агонистами ГПП-1, панкреатитом и раком поджелудочной железы [12, 15]. ЕМА в 2013 г. пришло к заключению, что «в то время как все еще существует некоторая неопределенность в отношении долгосрочной безопасности поджелудочной железы», «не было получено новых данных, что означает, что этот риск выше по сравнению с ранее сделанными заключениями» (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf в доступе 15 декабря 2013 г.) – точка зрения, с которой согласилось FDA (<http://www.publichealthwatchdog.com/fdaagrees-with-ema-on-incretin-mimetic-diabetesdrugs/> в доступе 15 декабря 2013 г.).

Другие лекарства на ранних стадиях разработки

В настоящее время разрабатывается множество лекарственных препаратов, включая средства, направленные на центральные гипоталамические пути (например, RM-493, агонист рецепторов меланокортина 4 типа) или периферический метаболизм (например, белораниб, повышающий окисление жиров). Также проводится изучение комбинаций препаратов: недавно в FDA для одобрения было вновь представлено сочетание бупропиона и налтрексона (Contrave, Orexigen Therapeutics Inc. La Jolla, CA, USA).

Выводы

Недавнее появление новых методов лечения и подходов к фармакотерапии ожирения дает возможность соответствовать потребностям, возникающим в условиях текущей эпидемии ожирения. Препараты центрального действия могут играть важную роль в лечении пациентов с ожирением, однако есть существенные препятствия для успешной интеграции этих средств в практику контроля массы тела, особенно в Европе, и будущее положение медикаментозной терапии в лечении ожирения остается неопределенным. Изолированное использование существующих ныне препаратов для лечения ожирения вряд ли будет успешным, в связи с чем должны быть разработаны альтернативные терапевтические подходы. В частности, добавление медикаментозной терапии после интенсивной коррекции образа жизни является стратегией, которая у некоторых пациентов по достигнутым результатам может конкурировать с бариатрической хирургией. Несмотря на многие недостатки, прогрессивный подход к фармакотерапии ожирения, вероятно, дает хорошую возможность наконец обратиться к кризису ожирения в массовом масштабе.

Литература

- Allison D, Gadde K, Garvey W, Peterson C, Schwiers M, Najarian T. et al. Controlled release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP) // *Obesity* (Silver Spring), 2012, 20: 330–342.
- Anderson J, Konz E, Frederick R and Wood C. Long-term weight-loss maintenance: a metaanalysis of US studies // *Am J Clin Nutr*, 2001, 74: 579–584.
- Arterburn D, Westbrook E. and Terrell A. Weight control practices of severely obese patients who are not seeking bariatric surgery // *Obesity* (Silver Spring), 2013, 21: 1509–1513.
- Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean M. et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide // *Int J Obes* (Lond), 2012, 36: 843–854.
- Astrup A, Caterson I, Zelissen P, Guy-Grand B, Caruba M, Levy B. et al. Topiramate: longterm maintenance of weight loss induced by a lowcalorie diet in obese subjects // *Obes Res*, 2004b, 12: 1658–1669.
- Astrup A, Rossner S, Finer N. and Van Gaal L. Obesity in Europe – does anybody care? // *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14: 971–973.
- Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M. et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Lancet*, 2009, 374: 1606–1616.
- Astrup A. and Toubro S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity // *Obes Res*, 2004a, 12(Suppl.): 167S–173S.
- Berndt S, Gustafsson S, Magi R, Ganna A, Wheeler E, Feitosa M. et al. Genomewide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture // *Nat Genet*, 2013, 45: 501–512.
- Bray G. Why do we need drugs to treat the patient with obesity? // *Obesity* (Silver Spring), 2013, 21: 893–899.
- Brownell K. *The Learn Program for Weight Management*. Euless, TX: Amer Health Pub Co., 2000.
- Butler P, Elashoff M, Elashoff R. and Gale E. A critical analysis of the clinical use of incretinbased therapies: are the GLP-1 therapies safe? // *Diabetes Care*, 2013, 36: 2118–2125.
- Caterson I, Finer N, Coutinho W., Van Gaal L, Maggioni A, Torp-Pedersen C. et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial // *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14: 523–530.
- Chan E, He Y, Chui C., Wong A, Lau W. and Wong I. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs // *Obes Rev*, 2013, 14: 383–392.
- Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? // *BMJ*, 2013, 346: f3680.
- Dunkley A., Charles K., Gray L., Camosso-Stefinovic J., Davies M. and Khunti K. Effectiveness of interventions for reducing diabetes and cardiovascular disease risk in people with metabolic syndrome: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis // *Diabetes ObesMetab*, 2012, 14: 616–625.
- El-Sayed Moustafa J. and Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy // *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9: 402–413.
- Fabricatore A., Wadden T., Womble L., Sarwer D., Berkowitz R., Foster G. et al. The role of patients' expectations and goals in the behavioral and pharmacological treatment of obesity // *Int J Obes* (Lond), 2007, 31: 1739–1745.
- Fidler M., Sanchez M., Raether B., Weissman N., Smith S., Shanahan W. et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial // *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 3067–3077.
- Finer N. Low-calorie diets and sustained weight loss // *Obes Res*, 2001, 9(Suppl. 4): 290S–294S.
- Finer N., Finer S. and Naoumova R. Drug therapy after very-low-calorie diets // *Am J Clin Nutr*, 1992, 56: 195S–198S.
- Finucane M., Stevens G., Cowan M., Danaei G., Lin J., Paciorek C. et al. 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 // *Lancet*, 2011, 377: 557–567.
- Fiorella D., Helsley S., Lorrain D., Rabin R. and Winter J. The role of the 5-HT2A and 5-HT2C receptors in the stimulus effects of hallucinogenic drugs. III: The mechanistic basis for supersensitivity to the LSD Stimulus following serotonin depletion // *Psychopharmacology* (Berl), 1995, 121: 364–372.
- Flegal K., Carroll M., Kit B. and Ogden C. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010 // *JAMA*, 2012, 307: 491–497.
- Foster G., Wadden T., Vogt R. and Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes // *J Consult Clin Psychol*, 1997, 65: 79–85.
- Gadde K., Allison D., Ryan D., Peterson C., Troupin B., Schwiers M. et al. Effects of lowdose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (conquer): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*, 2011, 377: 1341–1352.
- Garvey W., Ryan D., Look M., Gadde K., Allison D., Peterson C. et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebocontrolled, phase 3 extension study // *Am J Clin Nutr*, 2012, 95: 297–308.

28. Grieve E, Fenwick E, Yang H. and Lean M. The disproportionate economic burden associated with severe and complicated obesity: a systematic review // *Obes Rev*, 2013, 14: 883–894.
29. Hemo B, Endevelt R, Porath A, Stampfer M. and Shai I. Adherence to weight loss medications; post-marketing study from HMO pharmacy data of one million individuals // *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94: 269–275.
30. Holst J. Incretin hormones and the satiation signal // *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37: 1161–1168.
31. Horowitz M, Flint A, Jones K, Hindsberger C, Rasmussen M, Kapitzka C. et al. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97: 258–266.
32. Hutter M, Schirmer B, Jones D, Ko C, Cohen M, Merkow R. et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass // *Ann Surg*, 2011, 254: 410–420; discussion 420–422.
33. James W, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects // *N Engl J Med*, 2010, 363: 905–917.
34. Karmali S, Brar B, Shi X, Sharma A, De Gara C. and Birch D. Weight recidivism postbariatric surgery: a systematic review // *Obes Surg*, 2013, 23: 1922–1933.
35. Kashyap S, Bhatt D, Wolski K, Watanabe R, Abdul-Ghani M, Abood B. et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment // *Diabetes Care*, 2013, 36: 2175–2182.
36. Kim S, Abbasi F, Lamendola C, Liu A, Ariel D, Schaaf P. et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes // *Diabetes Care*, 2013, 36: 3276–3282.
37. Lean M, Brosnahan N, McLoone P, McCombie L, Higgs A, Ross H. et al. Feasibility and indicative results from a 12-month low-energy liquid diet treatment and maintenance programme for severe obesity // *Br J Gen Pract*, 2013a, 63: e115–e124.
38. Lean M, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindgaard M, Rossner S. et al. Tolerability of nausea and vomiting, and associations with weight loss, in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults // *Int J Obes (Lond)*, 2013b, 14 August (epub ahead of print).
39. Loveman E, Frampton G, Shepherd J, Picot J, Cooper K, Bryant J. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review // *Health Technol Assess*, 2011, 15: 1–182.
40. Lovshin J. and Drucker D. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus // *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5: 262–269.
41. Magi R, Manning S, Youssef A, Pucci A, Santini F, Karra E. et al. Contribution of 32 GWAS-identified common variants to severe obesity in European adults referred for bariatric surgery // *PLoS One*, 2013, 8: e70735.
42. Malm-Erfjelt M, Bjornsdottir I, Vanggaard J, Helleberg H, Larsen U, Oosterhuis B. et al. Metabolism and excretion of the once-daily human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in healthy male subjects and its in vitro degradation by dipeptidyl peptidase IV and neutral endopeptidase // *Drug Metab Dispos*, 2010, 38: 1944–1953.
43. McCarthy M. Genomics, type 2 diabetes, and obesity // *N Engl J Med*, 2010, 363: 2339–2350.
44. Nathan P, O'Neill B, Napolitano A. and Bullmore E. Neuropsychiatric adverse effects of centrally acting antiobesity drugs // *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17: 490–505.
45. O'Neil P, Smith S, Weissman N, Fidler M, Sanchez M., Zhang J. et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study // *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20: 1426–1436.
46. O'Rahilly S. and Farooqi I. Human obesity: a heritable neurobehavioral disorder that is highly sensitive to environmental conditions // *Diabetes*, 2008, 57: 2905–2910.
47. Paz-Filho G., Wong M. and Licinio J. Ten years of leptin replacement therapy // *Obes Rev*, 2011, 12: e315–e323.
48. Richard D, Ferland J., Lalonde J., Samson P. and Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance // *Nutrition*, 2000, 16: 961–966.
49. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S, Toubro S, Niskanen L., Madsbad S. et al. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study // *Diabetes Care*, 2007, 30: 27–32.
50. Rodgers R, Tschop M. and Wilding J. Anti-obesity drugs: past, present and future // *Dis Model Mech*, 2012, 5: 621–626.
51. Ryan D. and Bray G. Pharmacologic treatment options for obesity: what is old is new again // *Curr Hypertens Rep*, 2013, 15: 182–189.
52. Saris W. Very-low-calorie diets and sustained weight loss // *Obes Res*, 2001, 9 (Suppl. 4): 295S–301S.
53. Shin J. and Gadde K. Clinical utility of phentermine/topiramate (Qsymia) combination for the treatment of obesity // *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013, 6: 131–139.
54. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom C, Karason K, Larsson B, Wedel H. et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects // *N Engl J Med*, 2007, 357: 741–752.
55. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom C, Karason K, Wedel H. et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events // *JAMA*, 2012, 307: 56–65.
56. Smith S, Weissman N, Anderson C, Sanchez M., Chuang E, Stubbe S. et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management // *N Engl J Med*, 2010, 363: 245–256.
57. Sommer B, Mitchell E. and Wroolie T. Topiramate effects on cognition in patients with epilepsy, migraine headache and obesity // *Ther Adv Neurol Disord*, 2013, 6: 211–227.
58. Speakman J, Levitsky D, Allison D, Bray M, De Castro J, Clegg D. et al. Set points, settling points and some alternative models: theoretical options to understand how genes and environments combine to regulate body adiposity // *Dis Model Mech*, 2011, 4: 733–745.
59. Swinburn B, Sacks G, Hall K, McPherson K, Finegood D, Moodie M. et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments // *Lancet*, 2011, 378: 804–814.
60. Unick J., Beavers D., Bond D., Clark J., Jakicic J., Kitabchi A. et al. The long-term effectiveness of a lifestyle intervention in severely obese individuals // *Am J Med*, 2013, 126: 236–242, 242.e1–2.
61. Ussher J. and Drucker D. Cardiovascular biology of the incretin system // *Endocr Rev*, 2012, 33: 187–215.
62. Vilsboll T., Christensen M., Junker A., Knop F. and Gluud L. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials // *BMJ*, 2012, 344: d7771.
63. Wadden T., Hollander P., Klein S, Niswender K., Woo V., Hale P. et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the scale maintenance randomized study // *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37: 1443–1451.
64. Wass J. and Finer N. Action on obesity: comprehensive care for all // *Clin Med*, 2013, 13: 4–5.
65. Wee C., Hamel M., Apovian C., Blackburn G., Bolcic-Jankovic D., Colten M. et al. Expectations for weight loss and willingness to accept risk among patients seeking weight loss surgery // *JAMA Surg*, 2013, 148: 264–271.
66. Weissman N, Sanchez M., Koch G., Smith S, Shannah W. and Anderson C. Echocardiographic assessment of cardiac valvular regurgitation with lorcaserin from analysis of 3 phase 3 clinical trials // *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6: 560–567.
67. Wheeler E., Huang N., Bochukova E., Keogh J., Lindsay S., Garg S. et al. Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity // *Nat Genet*, 2013, 45: 513–517.
68. Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R., Emberson J., Halsey J. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // *Lancet*, 2009, 373: 1083–1096.
69. Willer C., Speliotes E., Loos R., Li S., Lindgren C., Heid I. et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation // *Nat Genet*, 2009, 41: 25–34.
70. Wing R., Bolin P., Brancati F., Bray G., Clark J., Codary M. et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes // *N Engl J Med*, 2013, 369: 145–154.