

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ (ЧАСТИНА 2)

С.М. Ткач, Т.Ю.Юзвенко

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины



Ткач Сергей Михайлович

*доктор мед. наук, профессор,
отдел профилактики и лечения
сахарного диабета
01021, м. Киев, Кловский спуск, 13-А
Тел./факс: (044) 253-66-26
E-mail: tkachsergio@yahoo.com*



Юзвенко Тетяна Юріївна

*Д-р.мед.наук, ст. наук. співр., зав. відділу
профілактики та лікування цукрового
діабету
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
тел./факс: (044) 254-30-91
e-mail: yuzvenko@bk.ru
yuzvenko@bk.ru*

(Окончание, начало в № 4/2016 г.)

Современные препараты, утвержденные для лечения ожирения

Согласно существующим рекомендациям FDA США, все новые лекарства для лечения ожирения при приеме их в течение года должны обеспечивать потерю массы тела на 5% больше по сравнению с плацебо или обеспечивать более 5% потери массы не менее, чем у 35% пациентов. Безусловно, также желательны благоприятный метаболический профиль и низкая частота побочных эффектов. FDA очень тщательно отслеживает безопасность всех новых препаратов, поскольку их в течение продолжительного времени будет принимать большое количество людей. Поскольку риски, связанные собственно с ожирением, реализуются на протяжении длительного времени, стандартом безопасности для всех новых лекарств становится соотношение риск/польза.

Все препараты, утвержденные FDA США для лечения ожирения (таблица 2), можно разделить на 2 группы [5]. Первая группа – препараты, утвержденные для долгосрочной терапии ожирения, и включают в себя орлистат, лоркасерин, комбинации фентермин/топирамат и налтрексон/бупропион, а также лираглутид. Как показало большинство долговременных клинических испытаний, эти лекарства значительно увеличивают потерю массы по сравнению с плацебо, причем максимальная потеря достигается в период

между 20 и 28 неделями применения и в среднем составляет 8-10% (с плацебо 4-6%). Снижение массы наблюдается так долго, как используется препарат.

Вторая группа – симпатомиметики, утвержденные FDA США для краткосрочной терапии (обычно менее 12 недель), включает в себя диэтилпропион, фентермин, бензфетамин и фендиметразин.

Препараты, утвержденные для длительного лечения ожирения

Орлистат – препарат периферического действия, не обладающий системными эффектами. Фармакологическое действие препарата обусловлено его способностью инактивировать липазу в желудочно-кишечном тракте, что препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% жиров. В результате возникает хронический дефицит энергии, что способствует снижению массы тела. Для того, чтобы орлистат оказывал свое действие, диета должна не менее, чем на 30% состоять из жиров. Более того, при низкожировой диете орлистат практически не работает. Орлистат назначается по 120 мг 3 раза в день во время или в течение часа после еды, при условии наличия жиров в пище [6].

Данный препарат был зарегистрирован в США в 1999 году и доказал свою эффективность по сравнению с плацебо. По данным различных исследований, потеря массы при приеме орлистата составила от 8,8 кг (плацебо – 5,8 кг) до 3,3 кг (плацебо – 1,3 кг). Что касается побочных эффектов, то системных зарегистрировано почти не было,

Таблиця 2

Препараты, утвержденные FDA США для лечения ожирения

Препарат (год утверждения)	Дозировка
Препараты для длительного применения	
Ингибиторы панкреатической липазы Орлистат (1999)	120 мг 3 раза в день до еды
Агонисты 2С-рецепторов серотонина Лоркасерин (2012)	10 мг 2 раза в день
Комбинация фентермин/топирамат (2012)	3,75 мг/23 мг – 15 мг/92 мг 1 раз в день
Комбинация налтрексон/бупропион (2014)	8 мг/90 мг 1 раз в день
Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 Лираглутид (2015)	0,6 мг – 3 мг строго подкожно 1 раз в день
Препараты для краткосрочного (до 12 недель) применения	
Диэтилпропион (1959)	25 мг 3 раза в день
Фентермин (1959)	15-30 мг в день
Бензфетамин (1960)	25-50 мг 3 раза в день
Фендиметразин (1959)	17,5-70 мг 3 раза в день

поскольку препарат работает только в просвете кишечника. Основными побочными эффектами являются симптомы отсутствия всасывания жира, который проходит транзитом и попадает из тонкой кишки в толстую, где его в норме быть не должно, что вызывает нарушения пищеварения в виде так называемого «жирного кала», вплоть до его недержания, а также сильное газообразование в кишечнике. Это налагает определенные ограничения на пациентов, особенно в плане отдыха, выхода на улицу и т.д. Также в некоторых случаях были замечены нарушения всасывания жирорастворимых витаминов (А, Е и К), поэтому, чтобы не было необходимости следить за витаминным балансом всех пациентов, рекомендуется назначать поливитамины на фоне приема орлистата.

В комбинации с умеренно гипокалорийной диетой препарат значительно уменьшает массу тела,

препятствует повторной прибавке массы, улучшает течение сопутствующих заболеваний и повышает качество жизни. Орлистат рекомендован для длительного контроля массы у больных ожирением. Противопоказаниями к назначению являются: синдром мальабсорбции, гиперчувствительность к препарату или его компонентам.

Лоркасерин – агонист серотониновых 2С-рецепторов. Серотониновые рецепторы являются хорошо известной мишенью для уменьшения приема пищи (по крайней мере, в исследованиях на животных) и усиления расхода энергии. На них было направлено действие фенфлурамина, который был отозван с рынка в 1997 г. из-за его способности вызывать вальвулопатию (с последней ассоциируется серотониновый рецептор 2В). Принцип действия лоркасерина заключается в активации серотониновых рецепторов головного мозга типа 2С, что способствует более быстрому насыщению даже при небольшом количестве принятой пищи. Препарат блокирует чувство голода и это позволяет пациенту потерять в среднем 5% массы тела. Результат довольно-таки скромный, однако эксперты FDA отметили, что применение лоркасерина не вызывает серьезных побочных эффектов в отличие от других препаратов для борьбы с лишним весом. Потеря массы при приеме лоркасерина в двух больших плацебо-контролируемых исследованиях была умеренной и составила 4,8% и 4%, что приближается к требованиям FDA [26].

Лоркасерин хорошо переносится. Наиболее распространенные побочные действия – головная боль, тошнота, головокружение, слабость, сухость во рту, запоры, которые выражены слабо и проходят довольно быстро. Препарат нельзя принимать совместно с ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) из-за риска развития серотонинового синдрома.

Фентермин/топирамат продленного действия – комбинация двух известных препаратов. Первый относится к группе симпатомиметиков – стимуляторов ЦНС (его механизм сходен с сибутрамином) и применяется для снижения массы, второй – для лечения эпилепсии и мигрени. Данная комбинация изучалась в 3 дозовых режимах, в каждом из которых дозы препаратов были ниже стандартных, применяемых при монотерапии. Степень потери массы тела при приеме данной комбинации в течение года была наиболее высокой

и оказалась на 12% выше, чем плацебо. Поскольку топирамат является ингибитором карбоангидразы, возникали побочные эффекты – нарушение вкуса и чувствительности, а также покалывание в руках и вокруг рта. Кроме того, отмечены сухость во рту, запоры, инсомния и нарушения зрения при применении высоких доз. Несмотря на отсутствие серьезных побочных эффектов, комбинацию фентермин/топирамат FDA на своем заседании в октябре 2010 года не утвердило. Однако завершившееся в 2011 году рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование показало хорошие результаты, в связи с чем, в 2012 году эта комбинация была утверждена для длительного лечения ожирения. Фентермин снижает аппетит путем повышения уровня норадреналина в гипоталамусе, а топирамат снижает аппетит влияя на ГАМК-рецепторы [1].

Бупропион/налтрексон – комбинация препаратов, каждый из которых известен своей эффективностью в снижении массы тела. Антагонист опиоидных рецепторов налтрексон применяется для лечения опиатной и алкогольной зависимостей, а схожий по структуре с психостимулятором катиноном антидепрессант бупропион применяется также для терапии депрессии и облегчения отказа от курения. Концепция данной комбинации заключается в том, что количественно регулируемая супрессия эндорфинов под влиянием бупропиона может быть ингибирована налтрексоном. Для исследования эффективности и безопасности комбинированного препарата было привлечено порядка 4,5 тысяч пациентов, имеющих лишний вес. Часть из них получала лекарственное средство, часть принимала плацебо. Также участники должны были вести здоровый образ жизни, подразумевающий соблюдение низкокалорийной диеты и физическую активность. Оказалось, что среди пациентов, принимавших экспериментальный препарат и не страдающих сахарным диабетом, 42% удалось уменьшить массу тела минимум на 5% от изначальной. В контрольной группе их число составило 17%. Среди тех участников, которые страдали сахарным диабетом второго типа, минимум 5% своей массы удалось потерять 36% пациентов, в группе плацебо – 18%. Профиль побочных эффектов включал тошноту, рвоту, головную боль, кожный зуд, запор и диарею [13].

Препарат одобрен для использования взрослыми

пациентами с индексом массы тела выше 30 в качестве средства для лечения ожирения, а также для пациентов с индексом массы тела более 27 в качестве средства для терапии избыточной массы тела. Основным условием для назначения препарата является наличие у пациентов также хотя бы одного заболевания, связанного с лишним весом – гипертонии, сахарного диабета второго типа или повышенного уровня холестерина.

Лираглутид представляет собой аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*, и имеющий 97% гомологичности аминокислотной последовательности эндогенному человеческому ГПП-1. Лираглутид связывается и активирует рецептор ГПП-1 (ГПП-1R), устойчив к метаболическому распаду, период его полувыведения из плазмы после подкожного введения составляет 13 ч. Лираглутид уменьшает массу тела у человека преимущественно посредством уменьшения массы жировой ткани. Лираглутид не увеличивает 24-часовой расход энергии, а уменьшение массы тела происходит за счет уменьшения потребления пищи. Лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Лираглутид также стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Многоцентровое европейское исследование ежедневных инъекций лираглутида (1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг или 3,0 мг) показало снижение массы тела на 4,8 кг, 5,5 кг, 6,3 кг и 7,2 кг соответственно в сравнении с потерей на 2,8 кг в группе плацебо и 4,1 кг у пациентов при лечении орлистатом [4]. Ранее лираглутид был утвержден FDA и Европейским фармакологическим агентством (EMA) в качестве сахароснижающего препарата в дозе 1,8 мг/сутки, а в 2015 году он получил одобрение FDA в качестве средства для лечения ожирения у взрослых пациентов, страдающих ожирением и минимум одним сопутствующим заболеванием, например, сахарным диабетом второго типа либо сердечно-сосудистыми заболеваниями. Препарат должен

приниматься в сочетании с низкокалорийной диетой и физическими упражнениями. Лираглутид не рекомендуется использовать пациентам с личной либо семейной историей медуллярной карциномы щитовидной железы или с синдромом эндокринной неоплазии второго типа.

Препараты, утвержденные для кратковременного лечения ожирения

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

Фентермин. Хотя этот препарат был утвержден FDA еще в 1959 году, он остается наиболее часто назначаемым препаратом для снижения массы тела

в США. Так как фентермин используется только в качестве краткосрочного препарата, данных о его долгосрочном применении в виде монотерапии нет. По данным корейского исследования 12-недельный прием фентермина в дозе 30 мг/сутки привел к потере массы тела $8,1 \pm 3,9$ кг (в группе плацебо $1,7 \pm 2,9$ кг) [1,8]. Следует помнить, что все симпатомиметики провоцируют центральное возбуждение, манифестирующее в качестве инсомнии, нервозности и сухости во рту. Этот эффект более явный в начале приема препарата и постепенно уменьшается при продолжении приема. Симпатомиметики также могут провоцировать тахикардию и артериальную гипертензию, в связи с чем, их рекомендуется с осторожностью назначать пациентам из группы риска сердечно-сосудистых заболеваний и не рекомендуется назначение пациентам, уже имеющим в анамнезе ишемическую болезнь сердца.

Препараты для лечения других заболеваний, способствующие потере массы тела

Как известно, побочным эффектом многих препаратов является либо набор, либо потеря

Таблица 3

Часто применяемые препараты, способствующие потере или набору массы тела

Класс препаратов	Способствуют потере массы	Не влияют на массу тела	Способствуют набору массы
Антидиабетические	Метформин Прамлинитид Экзенатид Лираглутид	Ингибиторы ДПП-4 Акарбоза Миглитол	Инсулин Производные сульфонил-мочевины Тиазолидиндионы
Антипсихотические, антидепрессанты и антиконвульсанты	Бупропион Венлафаксин Топирамат Зонисамид Ламотригин Зипразидон	Галоперидол Арипипразол	Трициклические антидепрессанты Ингибиторы MAO Пароксетин Циталопрам Соли лития Оланзапин Рisperидон Карбамазепин Вальпроат Миртазапин
Антигипертензивные		Ингибиторы АПФ Блокаторы рецепторов ангиотензина	Атенолол Метопролол Пропранолол
Гипохолестеринемические		Никотиновая кислота Статины	

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

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

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

режиме 2-3 приемов [5].

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

Экзенатид – пептид, продуцируемый слюнными железами ящериц, на 53% сходный с ГПП-1, но имеющий более продолжительный период полураспада. Препарат был утвержден в качестве лечения СД 2 типа, который не контролировался приемом метформина и препаратов сульфонилмочевины. Экзенатид снижает уровни глюкозы натощак через 2 часа после еды, замедляет опустошение желудка и снижает аппетит, благодаря чему умеренно снижается масса тела. Побочные эффекты – головная боль, тошнота и рвота, которые уменьшаются после снижения дозы. Потеря веса на экзенатиде наблюдалась без модификации образа жизни – диеты и физических нагрузок [5, 25].

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

Будущее в развитии фармакотерапии ожирения

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

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

Второй механизм – воздействие сразу на несколько мишеней. Здесь можно провести аналогию между ожирением и гипертензией.

Известно, что для лечения гипертензии применяется целый арсенал надежных препаратов, которые работают посредством различных механизмов. Тем не менее, монотерапия гипертензии очень часто неэффективна, поэтому в настоящее время почти повсеместно используются комбинации препаратов. Эта стратегия начала использоваться и в лечении ожирения, в частности она уже нашла свое выражение в утверждении комбинаций фентермин/топирамат и бупропион/налтрексон [17].

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

Наконец, согласно экспериментальным данным, лептин все-таки способствует полной реверсии ожирения, поэтому изучение эффектов и терапевтического применения лептина или его аналогов будет продолжаться. Так, уже началось изучение нового препарата – белоранида, уменьшающего у пациентов с редкой формой ожирения – синдромом Прадер-Вилли, количество жировой ткани на 8,1% в сравнении с контролем [5, 25].

ВЫВОДЫ

Текущий подход к фармакотерапии пациентов с ожирением очень часто подразумевает отсроченное назначение препаратов до развития сопутствующей патологии и лечение уже развившихся осложнений, хотя потеря веса сама по себе может смягчить многие из этих сопутствующих заболеваний или осложнений. На сегодняшний день фармакотерапия ожирения своей основной целью имеет изменение поведенческих привычек, которые в дальнейшем приведут к изменению стиля жизни. С этой целью применяются утвержденные FDA и рассмотренные выше препараты, предназначенные для долгосрочного применения и снижения веса. В настоящее время сохраняются надежды на возможность эффективного лечения

ожирения до развития осложнений. В качестве будущих стратегий рассматривается более широкое применение комбинаций препаратов для коррекции веса и сахароснижающих препаратов с эффектами снижения массы тела.

Безусловно, следует учитывать уроки прошлого. Во-первых, к ожирению следует относиться как к хроническому заболеванию, в связи с чем, препараты должны назначаться с долгосрочной перспективой, до появления стабильного эффекта. Во-вторых, важно до конца понять механизмы, посредством которых препараты снижают вес, а сами медикаменты должны назначаться в составе комплексной терапии, включая модификацию диеты и физической активности. В-третьих, поскольку мы уже имеем печальный опыт в плане развития непреднамеренных неблагоприятных отдаленных последствий некоторых препаратов, ключевыми требованиями к уже известным и новым разрабатываемым лекарственным средствам должны быть их безопасность и переносимость. Поскольку отдаленные последствия фармакотерапии в будущем предугадать и предупредить достаточно сложно, преимущество в фармакотерапии ожирения должны иметь пациенты с патологическим ожирением, которые будут получать от этого наибольшую пользу. Назначение фармакотерапии для снижения веса с косметической целью требует более высокого уровня безопасности, чем тот, который мы имеем на сегодняшний день.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiert ML, Najarian T, Tam PY, Troupin B, Day WW. Controlled-release phentermine/topiramate in severe obese adult. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(2):330-42.
2. Anderson J, Greenway F, Fujioka K. Bupropion SR enhanced weight loss: 40-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obesity Res*. 2002;10(7):633-41.
3. Astrup A, Breum L, Toubro S. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16(4):269-77.
4. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, Madsen J, Rasmussen MF, Lean ME; NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity. *Lancet*. 2009;374:1606-16.

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

РЕЗЮМЕ

Фармакотерапія ожирення: прошле, нсташче и бдуще**С.М. Ткач, Т.Ю. Юзвенко**

В обзорі описана еволюція фармакотерапії ожирення – починаючи від застосування рослинних засобів, тиреоїдних гормонів і симпатоміметиків, і закінчуючи серотонінергічними препаратами, інгібіторами ліпази, аналогами пептидів і комбінованими засобами. Описані препарати, утвержені в нсташче время для длителного лечення ожирення, такі як орлістат, лоркасерин, ліраглутид, і комбінації фентермін/топірамаат і налтрексон/бупропіон. Сделан вывод, что наиболее перспективными препаратами для лечення ожирення в бдущем бдут комбінації препаратів с различными механизмами действия.

Ключевые слова: ожирення, лечення, фармакотерапія.

РЕЗЮМЕ

Фармакотерапія ожиріння: минуле, теперішнє та майбутнє**С.М.Ткач, Т.Ю.Юзвенко**

В огляді описана еволюція фармакотерапії ожиріння – починаючи від застосування рослинних засобів, тиреоїдних гормонів і симпатоміметиків,

і закінчуючи серотонінергічними препаратами, інгібіторами ліпази, аналогами пептидів і комбінованими засобами. Описано препарати, затверджені в даний час для тривалого лікування ожиріння, такі як орлістат, лоркасерін, ліраглутид, і комбінації фентермін/топірамат і налтрексон/бупропіон. Зроблено висновок, що найбільш перспективними препаратами для лікування ожиріння в майбутньому будуть комбінації препаратів з різними механізмами дії.

Ключові слова: ожиріння, лікування, фармакотерапія.

serotonergic agents, lipase inhibitors, peptide analogs and combined drugs. Approved drugs for the treatment of obesity, such as orlistat, lorcaserine, liraglutide, and combinations of phentermine/topiramate and naltrexone/bupropion are presented. Concluded that the most perspective drugs for the treatment of obesity in the future will be combinations of preparations with different mechanisms of action.

Key words: obesity, treatment, pharmacotherapy.

SUMMARY

Pharmacotherapy of Obesity: Past, Present and Future

Tkach SM, Yuzvenko T.Yu

In the review the evolution of pharmacotherapy of obesity is described, beginning with herbal preparations, thyroid hormones and sympathomimetics and ending

Дата надходження до редакції 11.07.2016 р.