

# Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении

Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О.\*, Логвинова О.В.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

В настоящее время проблема ожирения обсуждается в контексте неинфекционных заболеваний, приводящих к значительному увеличению затрат на здравоохранение. В статье изложены основные принципы регуляции энергетического баланса и пищевого поведения. Особое внимание уделяется роли нейротрансмиттеров, в том числе серотонину, нарушение метаболизма которого является одной из предполагаемых причин нарушений пищевого поведения. Анализируется опыт применения сибутрамина для лечения ожирения как в мировой, так и в российской практике с учетом влияния на коморбидные состояния и развитие их осложнений.

*Ключевые слова:* ожирение, нейромедиаторы, серотонин, пищевое поведение, фармакотерапия ожирения, сибутрамин.

## The role of neurotransmitters in regulation of energy homeostasis and possibility of drug correction of its disturbances in obesity

Dedov I.I., Troshina E.A., Mazurina N.V., Galieva M.O.\*, Logvinova O.V.

Endocrinology Research Centre, Dmitriya Ulyanova st., 11, Moscow, Russia, 117036

In today's world the problem of obesity is discussed in the context of non-communicable diseases, leading to significant encumbrances on society. This article provides information about the basics of the regulation of energy balance and eating behavior. Particular attention is paid to the role of neurotransmitters, including serotonin, which disturbed metabolism is one of the suspected causes of eating disorders. Experience of the use of sibutramine for the treatment of obesity in the world, and in the Russian Federation, taking into account the impact on the development of comorbid conditions and their complications.

*Keywords:* obesity, neurotransmitters, serotonin, eating behavior, pharmacotherapy of obesity, sibutramine.

\*Автор для переписки/Correspondence author – doc.galieva@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET201619-15

Ожирение во всем мире является одной из наиболее значимых проблем здравоохранения. ВОЗ определяет ожирение как **хроническое заболевание**, распространенное как в развитых, так и развивающихся странах и поражающее в равной степени детей и взрослых. Европейское медицинское агентство дает определение ожирению как **хроническому заболеванию**, вызываемому генетическими, метаболическими, поведенческими факторами и факторами окружающей среды и связанному с повышением частоты осложнений и смертностью.

По последним данным ВОЗ, в период с 1980 по 2013 гг. в мире отмечено увеличение доли взрослых, имеющих индекс массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м<sup>2</sup>, с 28,8% до 36,9% у мужчин и с 29,8% до 38% у женщин.

В основе современного подхода к терапии ожирения лежит признание хронического характера заболевания, то есть невозможности его полного излечения, и, следовательно, необходимости долгосрочного лечения [1].

Нередко при ожирении отмечаются нарушения со стороны психики, у человека появляется непреодолимое желание потреблять пищу, причем в ряде случаев это не приносит ему удовольствия. Иногда даже при сознательном отношении к диетотерапии и достаточной мотивации уменьшение потребления пищи и изменение ее состава очень трудно переносится больным. В таких случаях показана фармакотерапия ожирения, в том числе препараты, влияющие на пищевое поведение.

Следует отметить, что в ряде случаев даже при проведении фармакотерапии ожирения препаратами, доказавшими свою эффективность, после прекращения лечения пациенты возвращаются к своим пищевым привычкам и пристрастиям. В этой связи актуальным продолжает оставаться поиск иных методик коррекции пищевого поведения. Известно, что активация алиментарных зон коры достигается путем предъявления различных стимулов – зрительных, обонятельных, вку-

совых [2]. Уникальный вариант ответа головного мозга на пищу и связанные с ней стимулы могут помочь объяснить возбуждение аппетита в той или иной ситуации. Поисковые работы, направленные на определение функционально значимых зон коры с последующим индивидуальным картированием, представляются перспективными с точки зрения разработок новых методов и подходов к лечению ожирения [3].

Итак, количество пищи, которое человек съедает, определяется внутренней потребностью, называемой голодом. Вид пищи, которому субъект отдает предпочтение, обусловлен аппетитом. Эти ауторегуляторные механизмы чрезвычайно важны для адекватного снабжения организма питательными веществами. Однако функциональная организация гипоталамуса или прочих нервных центров, отвечающих за пищевое поведение у людей с ожирением, отличается от таковой у людей с отсутствием избыточной массы тела [4]. Это могут быть нарушения медиаторных или рецепторных механизмов, нейрональных путей гипоталамуса, регулирующих пищевое поведение. В пользу такой точки зрения свидетельствуют наблюдения за пациентами, которым удалось вернуться к нормальной массе тела на фоне диетотерапии и у которых при этом обычно формируется чувство голода более сильное, чем у обычных людей. Это означает, что регуляторные системы, контролирующие пищевое поведение, у людей с ожирением запрограммированы исходно на более высокий уровень запаса питательных веществ, чем у людей с нормальной массой тела.

Регуляция энергетического баланса осуществляется двумя типами нейронов аркуатных ядер [5].

1. Проопиомеланокортиновыми нейронами (ПОМС, ПОМК), которые выделяют альфа-меланоцитостимулирующий гормон ( $\alpha$ -MSH, альфа-МСГ) и кокаин- и амфетамин-опосредованные транскрипты (CART, KAPT), уменьшающие потребление пищи и увеличивающие расход энергии.
2. Нейронами, которые продуцируют меланин-опосредованный белок (AGRP, или агути-подобный пептид, АПП) и нейропептид Y (NPY, НПУ), увеличивающие потребление пищи и уменьшающие расход энергии.

Альфа-меланоцитостимулирующий гормон, выделяемый ПОМС-нейронами, стимулирует меланокортиновые рецепторы ( $MCR_3$  и  $MCR_4$ ) паравентрикулярных ядер, которые затем активируют нейрональный путь, проецирующийся на ядра солитарного тракта, и повышают симпатическую активность и расход энергии. Меланин-опосредованный белок действует как антагонист  $MCR_4$  [5].

Инсулин, лептин и холецистокинин (гормоны, ингибирующие AGPG- и NPY-нейроны и стимулирующие соседние ПОМС- и CART-нейроны) уменьшают потребление пищи [6]. Грелин активирует AGPG- и NPY-нейроны и стимулирует потребление пищи. Рецепторы растяжения желудка активируют сенсорные афферентные пути в составе блуждающего нерва и ингибируют потребление пищи. Пептид YY (PYY) и холецистокинин являются гастроинтестинальными гормонами, которые выделяются при пищеварении и подавляют дальнейшее потребление пищи. Грелин, выделяемый

Таблица 1

Гормоны и нейромедиаторы, влияющие на гипоталамические центры голода и насыщения	
анорексигенные	орексигенные
Альфа-меланоцитостимулирующий гормон	Нейропептид Y
Лептин	Меланин-опосредованный белок
Серотонин	Меланин-концентрирующий гормон
Норадреналин	Орексин А и В
Кортикотропин-рилизинг-гормон	Эндорфины
Инсулин	Галанин
Холецистокинин-панкреозимин	Аминокислоты (глутамат и гамма-аминомасляная кислота)
Глюкагоноподобный пептид	Кортизол
Кокаин- и амфетамин-опосредованные транскрипты	Грелин
Пептид YY	

желудком, особенно во время голодания, стимулирует аппетит. Лептин-гормон, продуцируемый жировыми клетками в возрастающих количествах при увеличении их размеров, ингибирует потребление пищи.

Существует много химических посредников, влияющих на структуры гипоталамуса, которые вместе образуют центр координации пищевого поведения и насыщения [7]. Некоторые из них суммированы в таблице 1.

Гипоталамус и ствольные структуры мозга (такие как дугообразное ядро, паравентрикулярное ядро, ядро одиночного пути, дорзальное двигательное ядро блуждающего нерва и другие) участвуют в восприятии сигналов насыщения, опосредуемых гормонами, адипокинами, нейропептидами и их метаболитами и трансформации полученной информации в поведенческие реакции [6]. Преобразование периферического сигнала происходит при помощи нейротрансмиттеров, к которым относятся катехоламины (дофамин, адреналин и норадреналин) и индоламины (серотонин). К настоящему времени известно не менее пятидесяти химических соединений, которые способны функционировать в качестве синаптических медиаторов.

Дофамин, норадреналин и адреналин являются последовательными звеньями цепи превращений аминокислоты тирозина. Хотя дофаминергические нейроны составляют 1–2% от общей популяции нейронов, их роль в регуляции пищевого поведения крайне важна. Известно 5 типов рецепторов дофамина, которые разделены на 2 подтипа в зависимости от воздействия на аденилатциклазу –  $D_1$ -подобные ( $D_1$ ,  $D_5$ ) – активирующие и  $D_2$ -подобные ( $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ) – ингибируют ее. В настоящее время роль  $D_1$ -подобных рецепторов в регуляции пищевого поведения не доказана. Роль  $D_2$ -подобных рецепторов определяется не только их количеством, но и местом локализации [8, 9].

Норадреналин реализует свое действие в клетках паравентрикулярных и вентромедиальных ядер гипоталамуса. Воздействие на  $\alpha_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторы приводит к снижению аппетита, а стимуляция  $\alpha_2$ -рецепторов, наоборот, стимулирует аппетит.

Норадреналин и дофамин являются нейрогуморальными медиаторами на окончаниях постганглионарных нервных волокон и в некоторых отделах головного мозга. Самые высокие концентрации этих аминов встречаются в окончаниях нейронов, где они синтези-

руются и хранятся в везикулах в области расширенной концевой части. Из фенилаланина синтезируются три катехоламина: норадреналин, адреналин и дофамин. Ферменты, участвующие в биосинтезе норадреналина и адреналина, не обладают высокой специфичностью. Так, ДОФА-декарбоксилаза катализирует превращение 5-гидрокситриптофана в 5-ГТА и гистидина в гистамин. Адреналин, высвободившийся в синаптическую щель, разрушается частично, а часть его снова захватывается окончанием симпатического нейрона.

Одним из важнейших трансмисмиттеров, участвующих в регуляции энергетического гомеостаза, который заключается в стимуляции одних и ингибировании других нейронов гипоталамуса периферическими гормонами, является серотонин. Серотонин (5-гидрокситриптамин) 5-ГТА был выделен в 1948 г. Он представляет собой соединение, имеющее в организме человека функцию гормона и нейромедиатора. Серотонин обладает самыми разнообразными свойствами, обнаруживается в тканях, тучных клетках и тромбоцитах. Самая высокая его концентрация наблюдается в эпифизе и составляет от 60 до 180 мкг на грамм, где он служит предшественником для биосинтеза мелатонина. Серотонин синтезируется из триптофана, гидроксирование которого приводит к образованию 5-гидрокситриптофана (5-ГТФ). Эта реакция катализируется 5-ГТФ-гидроксилазой. Декарбоксилирование 5-ГТФ ферментом 5-ГТФ-декарбоксилазой сопровождается образованием 5-гидрокситриптамина (серотонин, 5-НТ) [10]. Этот фермент декарбоксилирует также гистидин и ДОФА. В ЦНС и ЖКТ 5-ГТА депонируется в клеточных цитоплазматических гранулах, подобных хромоаффинным гранулам, в которых депонируются катехоламины. Большинство серотонинергических нейронов находится в гипоталамусе и лимбической системе головного мозга. Больше всего их в так называемых «ядрах шва» — участках ствола мозга. Именно там и происходит синтез серотонина в головном мозге. Экзогенный серотонин не проникает через гематоэнцефалический барьер [11], таким образом, концентрация серотонина в головном мозге не зависит от синтеза и секреции его в ЖКТ, а определение концентрации серотонина в крови не дает информации о его концентрации в ЦНС. Однако для предшественника серотонина 5-ГТФ барьера проницаемости не существует.

Эффекты серотонина реализуются через его рецепторы. Выделено 14 типов серотониновых рецепторов: 5-НТ<sub>1A-F</sub>, 5-НТ<sub>2A-C</sub>, 5НТ<sub>3-7</sub> [5]. Однако лишь для части рецепторов определена роль в патогенезе ожирения: 5-НТ<sub>2C</sub>, 5-НТ<sub>1A</sub> и 5-НТ<sub>2B</sub> [10, 12], а также все еще мало изученного 5-НТ<sub>6</sub> [13]. Точкой приложения серотонина является меланокортиновая система. В дугообразных ядрах гипоталамуса серотонин активирует ПОМК/КАРТ-нейроны, что приводит к увеличению выработки  $\alpha$ -МСГ и, соответственно, снижению потребления пищи, а взаимодействие с АПБ-нейронами предотвращает подавление секреции  $\alpha$ -МСГ [5]. Серотонин, вырабатываемый в ЖКТ, также вносит вклад в энергетическую регуляцию, стимулируя моторику ЖКТ и секрецию соляной кислоты в желудке и бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке, а также реализует вазо-

активные свойства в слизистой и подслизистой оболочках и определяет вкусовые ощущения. Серотонин суживает кровеносные сосуды, в т.ч. почечные, менингеальные и легочные артерии. Он также суживает вены и венулы, но расширяет кровеносные сосуды скелетной мускулатуры, коронарные сосуды и капилляры кожи, провоцируя периферическое депонирование крови. На миокард 5-ГТА оказывает непосредственное слабое положительное инотропное и хронотропное действие, однако клинически у человека это практически не проявляется, поскольку серотонин также вызывает рефлекторную брадикардию. Серотонин влияет на артериальное давление, это влияние имеет вид трехфазного процесса: сначала наблюдается кратковременное понижение давления вследствие усиления активности блуждающего нерва, вызванного стимуляцией хеморецепторов коронарных сосудов и каротидного синуса, с последующим быстрым повышением АД вследствие сужения периферических сосудов. Позднее повышение АД сменяется стойкой гипотензией вследствие расширения кровеносных сосудов скелетной мускулатуры. Серотонин стимулирует все гладкомышечные структуры.

Серотонин содержится в нервной системе. Большие количества 5-ГТА обнаруживаются в области среднего мозга, лимбической системы, гипоталамуса, хвостатом ядре и гипофизе. 5-ГТА является химическим медиатором, высвобождающимся триптаминаргическими нейронами, широко представленными в мозге. Одной из важных функций нейронов, где медиатором служит триптамин, является торможение повышенной реактивности на разные стимулы; изменение триптаминаргических функций может быть причиной нарушения сна, настроения, восприятия боли, сексуального и пищевого поведения, моторной активности и восприятий [14]. Такие нейроны участвуют также в регуляции температуры тела, контроле за эндокринными функциями и экстрапирамидной активностью.

Нарушение метаболизма 5-ГТА в мозге является одной из предполагаемых причин определенных психических нарушений, в том числе нарушений пищевого поведения.

Для выработки серотонина в организме необходимо:

- поступление с пищей триптофана — аминокислоты, необходимой для непосредственного синтеза серотонина в синапсах [11];
- поступление глюкозы, стимуляция выброса инсулина в кровь, стимуляция катаболизма в тканях и, как следствие, — повышение уровня триптофана в крови.

С этими фактами напрямую может быть связана **булимия** и пристрастие к пище, богатой углеводами. Серотонин способен вызвать **субъективное** ощущение сытости, причем, когда в организм поступает пища, в том числе содержащая триптофан, увеличивается выработка серотонина, что повышает настроение. Мозг быстро улавливает связь между этими явлениями — и в случае депрессии (серотонинового голодания), незамедлительно «требует» дополнительного поступления пищи с триптофаном или глюкозой. Наиболее богаты триптофаном продукты, которые почти целиком со-

стоят из углеводов, например, хлеб, бананы, шоколад или чистые углеводы: сахар или фруктоза.

Серотонин метаболизируется в организме с помощью моноаминоксидазы-А (МАО-А) до 5-гидроксииндолуксусной кислоты, которая затем выводится с мочой. Первые антидепрессанты являлись ингибиторами моноаминоксидазы, которые также подавляют разрушение норадреналина моноаминоксидазой. Однако из-за большого количества побочных эффектов, вызванных широким биологическим действием моноаминоксидазы, в настоящее время в качестве антидепрессантов применяются «ингибиторы обратного захвата серотонина». Эти вещества затрудняют и обратный захват серотонина в синапсах, тем самым повышая его концентрацию в крови. Отмечено, что помимо антидепрессивного действия они могут работать как аноректики [14]. В частности, ингибирование обратного захвата серотонина приводит к тому, что эффект серотонина, вызывающего деполяризацию ПОМК/КАРТ-нейронов, где сосредоточены рецепторы 5-НТ<sub>2С</sub>, повышение продукции  $\alpha$ -MSH, активацию рецепторов МК<sub>4,3</sub> реализуется в снижении количества принимаемой пищи.

Синапс — это структура, образованная тесным контактом нейрона с нейроном или с эффекторной клеткой. Он сформирован для передачи возбуждения или ингибирования. Синапс между преганглионарным и постганглионарным волокнами носит название ганглия, а между постганглионарным волокном и рецептором — нейроэффекторного соединения. Синапс является физиологическим, а не анатомическим продолжением нейрона. Переход импульса через синапс называется процессом передачи, тогда как движение импульса по волокну, преганглионарному или постганглионарному, — процессом проведения импульса. Пространство между пресинаптическими и постсинаптическими волокнами или между нервным окончанием и рецептором получило название синаптической щели. В области ганглия она ограничена пре- и постсинаптической мембраной, а в области нейроэффекторного соединения — поверхностной мембраной нервного окончания с одной стороны и зоной рецептора — с другой. Концевые части пре- и постганглионарных аксонов содержат овальные пузырьки — синаптические пузырьки, имеющие тенденцию к скоплению вблизи синаптической щели. При передаче нервного импульса нейромедиаторы из синаптических пузырьков попадают в синаптическую щель, после чего связываются с рецепторами на постсинаптической мембране. Затем они удаляются из синаптической щели, либо разрушаясь под действием ферментов, либо подвергаясь обратному захвату соответствующими рецепторами пресинаптической мембраны.

Действие лекарственных препаратов, связанное с медиаторами, можно классифицировать как пресинаптическое и постсинаптическое [15].

Многие лекарственные средства с центральным действием изменяют реакцию на 5-ГТА или процесс его депонирования, синтеза, захвата, высвобождения или катаболизма. Так как во многих исследованиях показана решающая роль серотонинергической недостаточности как причины нарушений пищевого поведения,

применение ингибиторов обратного захвата серотонина актуально в лечении ожирения [16, 17]. Действительно, ожирение характеризуется более низким церебральным уровнем серотонина, это ведет к формированию отсроченного сигнала к прекращению еды (или его отсутствия), вследствие недостаточной рецепторной стимуляции. Снижение уровня серотонина компенсаторно увеличивает плотность рецепторов, приводит к развитию расстройств, напоминающих депрессивные.

Ингибиторы обратного захвата серотонина в синаптической щели конкурентно связываются с рецепторами обратного захвата 5-ГТА. В результате концентрация серотонина в синаптической щели увеличивается, что усиливает передачу нервного импульса. Этот эффект лежит в основе действия препаратов, повышающих психическую активность, снимающих эмоциональное напряжение и моделирующих пищевое поведение.

### Сибутрамин

Сибутрамин представляет собой ингибитор обратного захвата нейромедиаторов: серотонина (53%), норадреналина (54%) и дофамина (16%) [18], вследствие чего возрастает концентрация этих медиаторов в синаптическом пространстве. Вследствие такого двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, т.е., усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза.

Сибутрамин образует в организме **активные метаболиты (первичные и вторичные амины)**, значительно превосходящие сибутрамин по способности ингибировать обратный захват серотонина и норадреналина. Сибутрамин отличается по механизму действия от других препаратов центрального действия тем, что не влияет на допаминергическую систему и потому не вызывает привыкания и лекарственной зависимости.

Основные побочные эффекты препарата — сухость во рту, запоры, отсутствие аппетита, бессонница, повышение АД, учащение сердцебиения — слабо выражены и носят преходящий характер. Сибутрамин не назначают при беременности и лактации, при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, психических заболеваниях, АГ, ИБС и нарушениях ритма сердца, сердечной недостаточности, феохромоцитоме, глаукоме, а также одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы и психотропными препаратами. Начальную дозу сибутрамина (10 мг) применяют однократно утром. Если за 4 недели потеря массы тела составляет менее 2 кг, то при хорошей переносимости препарата доза может быть увеличена до 15 мг. Прием препарата прекращают, если за 3 месяца лечения масса тела уменьшилась менее чем на 5%. Длительность приема препарата не более 12 месяцев. Лечение сибутрамином помогает больным в формировании правильных привычек питания. В 1998 г. препарат был зарегистрирован в США, а через год и в Европе, как препарат для лечения ожирения.

По данным мета-анализа по оценке эффективности лечения ожирения, в который были включены 10 двой-

ных слепых плацебо контролируемых исследований ( $n=2623$ ) с длительностью приема препаратов от 1 года, пациенты, получавшие сибутрамин, снизили массу тела на 4,2 кг больше (95% ДИ от 3,6 до 4,7 кг), чем пациенты, получавшие плацебо, что увеличило число лиц, похудевших без медикаментозного лечения на 5% и 10% от исходного веса, на 32% и 18% соответственно [19]. Среди пациентов, получавших сибутрамин, было на 10–30% больше лиц, которые успешно удерживали достигнутый результат (успешным считали сохранение 80–100% потерянного веса). Аналогичные результаты были получены и по данным других мета-анализов [20]. Среди метаболических эффектов сибутрамина отмечено достоверное уменьшение ИМТ, окружности талии, снижение уровня ТГ, повышение уровня ЛПВП и небольшое снижение гликированного гемоглобина и тощакковой гликемии у пациентов с сахарным диабетом и ожирением. Применение сибутрамина приводило к повышению систолического и диастолического АД на 1–3 мм рт.ст. и увеличению частоты пульса на 4–5 ударов в минуту [18]. Наиболее распространенные побочные эффекты сибутрамина, такие как сухость во рту, анорексия, запор, головная боль и бессонница, как правило, связаны с симпатомиметическими свойствами, частота нежелательных явлений варьировала от 7 до 20%.

Исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes) было запланировано для оценки исходов снижения массы на фоне фармакотерапии сибутрамином у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Из 10 742 пациентов, включенных в предварительный период исследования, абсолютное большинство (91,9 %) имели противопоказания к назначению препарата, предусмотренные действовавшей инструкцией: сердечно-сосудистые заболевания и артериальное давление выше 145/90 мм рт. ст. 6-недельный период лечения продемонстрировал хорошую переносимость и эффективность препарата у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [29]. Далее SCOUT было продолжено как рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое было включено 9804 мужчин и женщин в возрасте  $\geq 55$  лет, с ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> и  $\leq 45$  кг/м<sup>2</sup> или  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $< 27$  кг/м<sup>2</sup> при окружности талии  $\geq 102/\geq 88$  см (мужчины/женщины соответственно) [21]. Все пациенты имели в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, инсульт или облитерирующее поражение периферических сосудов и/или сахарный диабет 2-го типа с наличием хотя бы одного дополнительного кардиоваскулярного фактора риска (гипертензия, дислипидемия, курение или диабетическая нефропатия). Критериями исключения были симптомы сердечной недостаточности выше II функционального класса (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), АД  $> 160/100$  мм рт. ст., пульс  $> 100$  ударов в минуту, планируемая операция на сердце или коронарных артериях, а также недавняя потеря веса. Средняя продолжительность лечения составила 3,4 года. По результатам исследования средняя потеря веса в течение вводного 6-недельного периода (сибутрамин в дозе 10 мг) составила 2,6 кг; после рандомизации пациенты, получавшие сибутрамин, продол-

жили дальнейшее снижение веса (-1,7 кг за год), тогда как пациенты группы плацебо отметили обратную прибавку веса (0,7 кг за год). В течение вводного периода отмечалось снижение артериального давления – в среднем на 4,7 мм рт.ст. систолического и 1,7 мм рт.ст. диастолического. После рандомизации средние показатели АД оставались ниже исходных значений в обеих группах наблюдения, но в группе сибутрамина они были статистически значимо выше, чем в группе плацебо – средние различия в группах составляли от -0,3 до 1,2 мм рт.ст. САД и от 0,6 до 1,4 мм рт.ст. ДАД. Частота пульса также была выше в группе сибутрамина – 3,7 и 2,2 удара в минуту соответственно. Было зафиксировано повышение риска первичных сердечно-сосудистых событий на 16% выше в группе сибутрамина, а число всех случаев составило 11,4% в группе сибутрамина по сравнению с 10,0% в группе плацебо; в том числе риск развития инфаркта миокарда без летального исхода и инсульта без летального исхода были 4,1% и 2,6% в группе сибутрамина и 3,2% и 1,9% в группе плацебо. При этом риск смерти от сердечно-сосудистых событий или смерти от всех причин был сравним с группой плацебо [21].

Дизайн исследования SCOUT вызвал целый ряд замечаний со стороны экспертов, а именно, включение в исследование пациентов, уже имеющих противопоказания к назначению сибутрамина, и большая продолжительность лечения (в среднем 3,4 года, тогда как инструкцией было предусмотрено непрерывное лечение только в течение 2 лет). Несмотря на это, в 2010 году по рекомендации американских и европейских органов по надзору за лекарственными препаратами (FDA, EMA) была полностью прекращена продажа препарата в странах Евросоюза, в США препарат был ограничен для применения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Отсутствие иных эффективных препаратов для лечения ожирения привело к дальнейшим исследованиям препарата, а также пересмотру исследования SCOUT – была продемонстрирована безопасность применения сибутрамина у пациентов с ССЗ в течение короткого периода лечения (до 6 мес) [22, 23], а также безопасность его краткосрочного [24, 25] и долгосрочного [26] применения у пациентов, не имеющих в анамнезе ССЗ.

В России опыт использования сибутрамина обобщен в виде результатов крупных наблюдательных программ. Так, в наблюдательной программе ВЕСНА (2011–2012) приняли участие более 34 тысяч пациентов и 1520 врачей в 52 городах Российской Федерации [25]. В рамках программы был проведен сбор эпидемиологических данных об эффективности и безопасности препарата Редуксин® (сибутрамин и микрокристаллическая целлюлоза) в условиях повседневной медицинской практики. Наблюдательная программа ВЕСНА во многом содействовала внедрению рациональной терапии лекарственными препаратами, содержащими сибутрамин, в России. Обоснованное назначение препарата врачами и систематическая оценка состояния пациента в процессе лечения способствовали профилактике целого ряда осложнений фармакотерапии ожирения и снижению частоты и выраженности возможных нежелательных явлений.

Программа «ПримаВера», проводимая под руководством Эндокринологического научного центра и Российской ассоциации эндокринологов, продолжила практику наблюдательных программ в сфере лечения таких социально значимых заболеваний, как ожирение и СД 2 типа, и была направлена на внедрение в клиническую практику врачей разных специальностей алгоритма мониторинга эффективности и безопасности терапии ожирения. Реализация этого алгоритма позволяет врачу любой специальности правильно отбирать пациентов, которым показано применение препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН и микрокристаллическая целлюлоза), корректировать дозу в зависимости от результатов лечения и его влияния на сердечно-сосудистую систему, а также отслеживать на ранних сроках не ответивших на терапию пациентов, у которых дальнейшее применение сIBUTРАМИНА может влиять на возрастание сердечно-сосудистых рисков. В программе приняли участие более 3000 врачей и около 100 000 пациентов. Результаты реализации программы «ПримаВера» подтвердили благоприятный профиль безопасности препарата Редуксин® в течение длительного периода лечения ожирения (до 1 года) и его высокую эффективность. Так, за 3 месяца терапии значимое снижение массы тела на 5% и более от исходных значений было отмечено у 92,4% больных. За двенадцать месяцев терапии у 51,2% пациентов ИМТ уменьшился до показателя ниже 30 кг/м<sup>2</sup>, а у 11,5% пациентов, имевших морбидное ожирение, удалось добиться снижения ИМТ ниже 40 кг /м<sup>2</sup>, 37,3% пациентов, завершивших терапию, достигли своей «идеальной» массы тела. При этом частота нежелательных явлений не превышала 2,5% случаев [26].

При длительном ограничении калорийности питания у пациентов часто наблюдается физиологическое наступление эффекта «плато», т.е. остановка в процессе снижения массы тела. В этот момент взаимодействие с врачом особенно важно для выяснения причин этой остановки, своевременной коррекции терапии, а также для преодоления снижения мотивации к продолжению лечения. Регулярное общение пациента с врачом, осуществляемое в рамках наблюдательных программ, позволяет это осуществить и добиться достижения желаемых результатов терапии. Среди пациентов, получавших длительную (более 3 мес.) терапию препаратом Редуксин® в дозе 10 мг, в 22,1% случаев (N=3 446) наблюдался эффект «плато». При этом важно отметить, что у пациентов, не ответивших на терапию Редуксином в течение трех месяцев, но продолживших лечение, эффект «плато» проявлялся в 1,7 раз чаще, чем у пациентов, соответствующих критерию «ответа» на терапию, однако носил временный характер. В целом, эффект «плато» носил временный характер у 20,4% (N=3 180) [27].

Еще одним параметром контроля терапии, который важно оценивать в рамках длительного (4–6 месяцев) применения Редуксина, является обратный набор массы тела, т.е. ее увеличение на 3 кг от ранее достигнутого. Среди пациентов, ответивших на терапию (по результатам 3 месяцев лечения), обратный набор массы тела зарегистрирован лишь в 0,41% случаев. Возможной

причиной было отсутствие приверженности пациентов терапии и рекомендациям врача.

Таким образом, можно с уверенностью говорить о целесообразности как минимум шестимесячного курса терапии Редуксином для достижения целевого снижения массы тела на 10–14% от исходной и закрепления полученного результата, а также о возможности и целесообразности в зависимости от результатов лечения продления терапии до двенадцати месяцев.

Можно утверждать, что результаты снижения массы тела с помощью комбинированного препарата сIBUTРАМИНА и микрокристаллической целлюлозы не только отвечают суррогатным критериям эффективности лечения (улучшение физиологических и биохимических показателей), но и способствуют достижению некоторых так называемых клинических конечных точек терапии – уменьшению частоты осложнений, связанных с заболеваниями, ассоциированными с ожирением, и улучшению качества жизни пациентов.

В последние годы появляются новейшие данные, иллюстрирующие безопасность применения сIBUTРАМИНА в рамках инструкции. Так, большое когортное исследование (23 937 пациентов), посвященное оценке влияния назначения сIBUTРАМИНА на кардиоваскулярные исходы в рутинной клинической практике, проведенное в Великобритании, результаты которого опубликованы в мае 2015 г., продемонстрировало низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме сIBUTРАМИНА в группе пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний [28]. Авторы пишут о том, что в рамках исследования SCOUT повышение риска возникновения нежелательных явлений наблюдалось у пациентов, которым противопоказано применение сIBUTРАМИНА в соответствии с инструкцией по применению, соответственно, значимость результатов этого исследования для общей популяции больных ожирением весьма спорна. В заключение, был сделан вывод о том, что разрешение на использование сIBUTРАМИНА для группы пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний было отозвано необоснованно.

Таким образом, ожирение зачастую связано с изменением функциональной организации гипоталамуса или прочих нервных центров, отвечающих за пищевое поведение, а также с нарушением метаболизма некоторых нейромедиаторов, что определяет обоснованность назначения препаратов центрального действия подобным пациентам. СIBUTРАМИН в комбинации с микрокристаллической целлюлозой (Редуксин®), назначаемый в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, позволяет обеспечить безопасное и эффективное лечение ожирения и способствует уменьшению частоты осложнений коморбидных состояний и улучшению качества жизни пациентов.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

1. Диагностика и лечение ожирения у взрослых. Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Под редакцией И.И. Дедова. – Москва, 2010. [Diagnostika i lechenie ozhireniya u vzroslykh. Rekomendacii Rossijskoj Associacii Ehndokrinologov. Ed by Dedov II. Moscow; 2010 (In Russ.)]
2. Carnell S, Gibson C, Benson L, et al. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obes Rev.* 2012;13(1):43-56. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x.
3. Кремнева Е.И., Суслин А.С., Говорин А.Н., и др. фМРТ-картирование алиментарных зон головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* Том 9. №1 2015; 32-36. [Kremneva EI, Suslin AS, Govorin AN, et al. Mapping of the brain regions responsible for eating behavior regulation with functional MRI. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2015;9(1): 32-36 (In Russ.)]
4. Ожирение. Под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А. / Москва: Медицинское информационное агентство, 2004. [Obesity. Ed by Dedov II, Melnichenko GA. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agestvo; 2004 (In Russ.)]
5. Yeo G, Heisler L. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci* 2012; 15 (10): 1343–1349. doi: 10.1038/nn.3211.
6. Fry M, Hoyda T, Ferguson A. Making sense of it: roles of the sensory circumventricular organs in feeding and regulation of energy homeostasis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232: 14–26.
7. Гайтон А.К., Холл Д.Э. Медицинская физиология. Москва: Логосфера, 2008. - 1296с. [Gayton AK, Kroll DE. *Textbook of Medical Physiology.* Moscow: Logosfera, 2008; 1296 (In Russ.)].
8. Guo J, Simmons W, Herscovitch P, et al. Striatal dopamine D2-like receptor correlation patterns with human obesity and opportunistic eating behavior. *Mol Psychiatry.* 2014;19 (10): 1078-84. doi: 10.1038/mp.2014.102
9. Van Strien T, Snoek H, Van der Zwaluw C, Engels R. Parental control and the dopamine D2 receptor gene (DRD2) interaction on emotional eating in adolescence. *Appetite.* 2010; 54 (2): 255-61. doi: 10.1016/j.appet.2009.11.006
10. Lam D, Garfield A, Marston O, et al. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 97 (1): 84–91. doi: 10.1016/j.pbb.2010.09.003.
11. Best J, Nijhout H, Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2010; 7: 34. doi:10.1186/1742-4682-7-34
12. Heath MJ, Hen R. Serotonin receptors. Genetic insights into serotonin function. *Curr Biol.* 1995; 5: 997–999. doi: 10.1016/S0960-9822(95)00199-0
13. Garfield A, Burke L, Shawa J, et al. Distribution of cells responsive to 5-HT6 receptor antagonist-induced hypophagia. *Behavioural Brain Research* 2014; 266: 201–206. doi: 10.1016/j.bbr.2014.02.018
14. Wurtman R, Wurtman J. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res.* 1995; 3 (4): 477-480. doi: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00215.x
15. Satoskar RS, Bhandarkar SD, Rege NN. *Pharmacology and Pharmacotherapeutics;* 20th ed. Mumbai: Popular Prakashan; 2007.
16. Smith S, Weissman N, Anderson C, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med.* 2010; 363 (3): 245–256. doi: 10.1056/NEJMoa0909809
17. Chan E, He Y, Chui C, et al. 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 (5): 383-92. doi: 10.1111/obr.12015.
18. Karam J, McFarlane S. Tackling obesity: new therapeutic agents for assisted weight loss. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010; 3: 95–112
19. Rucker D, Padwal R, Li S, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007; 335 (7631): 1194–1199. doi:10.1136/bmj.39385.413113.25
20. Zhou YH, Ma XQ, Wu C, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012; 7(6): e39062. doi: 10.1371/journal.pone.0039062
21. James W, Catterson I, Coutinho W, et al. SCOUT Investigators Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010; 363 (10): 905–917. doi: 10.1056/NEJMoa1003114
22. Seimon R., Espinoza D., Ivers L. et al. Changes in body weight and blood pressure: paradoxical outcome events in overweight and obese subjects with cardiovascular disease. *Int J Obes.* 2014;38(9): 1165-1171. doi: 10.1038/ijo.2014.2.
23. Catterson I, Finer N, Coutinho W, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2012; 14 (6): 523-30. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01554.x.
24. Pavlik V, Fajfrova J, Slovacek L, Drahokoupilova E. The role of sibutramine in weight reduction. *Bratisl Lek Listy.* 2013; 114 (3): 155-157.
25. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetes mellipidus. // Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск. – 2013. – С. 7-11. [Ametov AS. Otchet o programme VESNA. Effektivnoe lechenie ozhireniya – put borby s epidemiej Diabetes mellipidus. Effektivnaya farmakoterapiya. Special edition. 2013; 7-11. (In Russ.)].
26. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Журавлева М.В.. Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера». Итоги первого года проведения. Ожирение и метаболизм. 2014; 1(38): 62-67. [Melnichenko G.A., Romantsova T.I., Zhuravleva M.V. Vserossiyskaya programma bezopasnogo snizheniya vesa «PrimaVera». Itogi pervogo goda provedeniya. Obesity and metabolism. 2014; 1(38): 62-67. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2014162-68
27. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О. Создание стратегий лечения ожирения и коморбидных заболеваний на основе наблюдательных программ: промежуточные результаты всероссийской наблюдательной программы ПримаВера. // Альманах клинической медицины. – 2015. – №S1. – С. 95-101. [Troshina EA, Mazurina NV, Galieva MO. Development of therapeutic strategies for obesity and comorbid disorders based on observational programs: interim results of the Russian observational program PrimaVera. Almanah klinicheskoy mediciny. 2015; (S1): 95-101 (In Russ.)].
28. Hayes JF, Bhaskaran K, Batterham R, Smeeth L, Douglas I. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes. *Int J Obes. Journal of Obesity* (2005). 2015;39(9):1359-1364. doi:10.1038/ijo.2015.86.
29. Catterson I, Coutinho V, Finer N et al. Early response to sibutramine in patients not meeting current label criteria: preliminary analysis of SCOUT lead-in period. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18(5): 987-94. doi: 10.1038/oby.2009.327.

Дедов Иван Иванович

академик РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Трошина Екатерина Анатольев

д.м.н., проф., заведующий отделением терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Мазурина Наталья Валентиновна

к.м.н., в.н.с. отделения терапии с группой ожирения

Галиева Марина Олеговна

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России аспирант отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Логвинова Оксана Викторовна

E-mail: doc.galieva@gmail.com

клинический ординатор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России