

Перспективные направления фармакотерапии ожирения

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.¹, Чумакова Г. А.^{2,3}

Увеличивающаяся распространенность ожирения, сопровождающаяся ростом частоты метаболических нарушений и артериальной гипертензии, ассоциированных состояний и заболеваний, диктует необходимость оптимизации профилактических и терапевтических стратегий системы здравоохранения, в т.ч. фармакологических подходов к коррекции ожирения и обусловленного им риска. Эволюционное развитие данного направления привело как к исчезновению лекарственных препаратов, увеличивающих риски сердечно-сосудистых осложнений, онкологических заболеваний, психических нарушений или имеющих иные выраженные неблагоприятные явления, так и к появлению уникальных средств, не только приводящих к снижению индекса массы тела, но и позволяющих оказывать многофакторное влияние на различные составляющие адипозопатии или висцерального ожирения, среди которых в настоящее время с показанием «для лечения ожирения» зарегистрирован лираглутид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа. Продолжается изучение в этом отношении и других представителей данного класса, а также препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, на различных стадиях разработки и фазах клинических исследований находятся многие другие перспективные фармакологические агенты, апробируются варианты комбинированной лекарственной терапии, обзору которых и посвящена данная статья.

Ключевые слова: ожирение, кардиоренометаболический риск, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, глифлозины.

Отношения и деятельность: нет.

Promising areas of pharmacotherapy for obesity

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Chumakova G. A.^{2,3}

The increasing prevalence of obesity, accompanied by an increase in the frequency of metabolic disorders, hypertension, associated conditions and diseases, dictates the need to optimize preventive and therapeutic strategies of the health care system, including pharmacological approaches to correcting obesity and the related risk. The evolution of this area led both to the disappearance of drugs that increase the risks of cardiovascular events, cancer, mental disorders or having other pronounced adverse effects, and to the emergence of unique drugs that not only lead to a decrease in body mass index, but also allow multifactorial effect on various components of adiposopathy or visceral obesity, among which glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide is currently registered with the indication for obesity. In this regard, the study continues in this regard and other representatives of this class, as well as drugs from sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors group. Many other promising pharmacological agents are currently being studied, a review of which is presented in this article.

Keywords: obesity, cardiorenometabolic risk, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, gliflozins.

В настоящее время в большинстве популяций развитых и развивающихся стран мира увеличивается доля лиц с ожирением [1], а доказанная многочисленными экспериментальными, клиническими

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск; ²ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ³ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Дружилов М. А.* — к.м.н., доцент центра постдипломной подготовки медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики; в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-2810-6531.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dmark1982@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ГПП — глюкагоноподобный пептид, ИМТ — индекс массы тела, КРМП — кардиоренометаболический риск, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 10.01.2021

Рецензия получена 06.02.2021

Принята к публикации 12.02.2021



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А. Перспективные направления фармакотерапии ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4279. doi:10.15829/1560-4071-2021-4279

Relationships and Activities: none.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²Altai State Medical University, Barnaul; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Druzhilov M. A.* ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

*Corresponding author:
dmark1982@mail.ru

Received: 10.01.2021 **Revision Received:** 06.02.2021 **Accepted:** 12.02.2021

For citation: Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Chumakova G. A. Promising areas of pharmacotherapy for obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4279. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4279

и эпидемиологическими исследованиями его роль как фактора развития и прогрессирования целого спектра хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь, кардиореноваскулярной патоло-

гии и сахарного диабета (СД) 2 типа [2], ограничивает эффективность профилактических мероприятий и несомненно требует интенсификации мер, направленных на снижение распространенности ожирения как на государственном уровне, так и на уровне национальной системы здравоохранения [3].

За достигнутыми успехами в понимании основных аспектов патофизиологических механизмов формирования высокого кардиоренометаболического риска (КРМР) у пациентов с избыточным весом и ожирением сегодня должны последовать изменения парадигмы управления данной ассоциацией, касающиеся разработки и внедрения новых стратегий и методов ее коррекции [4-8]. Последние должны оказывать первоочередное воздействие на процессы ремоделирования и воспаления, изменение транскриптома, протеома и секретома адипоцитов для восстановления физиологической функциональной активности жировой ткани и адекватного ей профиля секреции адипоцитокинов [9].

Анализ феноменов гетерогенности ожирения в отношении ассоциированных состояний и заболеваний, продемонстрировавший ключевое значение в их этиопатогенезе дисфункциональной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в абдоминальном и эктопических висцеральных жировых депо [4-6], дал основания для выделения пациентов с висцеральным ожирением (ВО) или синдромом ВО как группы лиц с более высоким КРМР, требующих более раннего назначения максимально эффективных профилактических и терапевтических мероприятий [8, 9].

В национальных рекомендациях по ведению пациентов с ожирением базовыми методами терапевтической коррекции остаются мероприятия, направленные на увеличение физической активности и кардиореспираторного фитнеса, а также на изменение качественного состава и калорийности суточного рациона питания [9, 10]. Однако эффективность данных подходов зачастую остается невысокой вследствие низкой долгосрочной приверженности пациентов, а также влияния контррегуляторных механизмов, направленных на увеличение потребления и снижение расходования калорий, что определяет необходимость назначения различных лекарственных препаратов, особенно, при наличии ассоциированных метаболических нарушений, артериальной гипертензии (АГ) и других осложнений в рамках синдрома ВО [9-11].

Вместе с тем, позиции регуляторных органов фарминдустрии большинства стран мира в отношении фармакологических агентов для лечения ожирения, диктующие по меньшей мере наличие нейтрального влияния на КРМР в сравнении с плацебо как *non-inferiority* и отсутствие серьезных побочных явлений, привели к значительному снижению числа разрешенных к применению лекарственных препаратов с показанием “для лечения ожирения”, в пер-

вую очередь среди препаратов с “центральным” механизмом действия [12, 13]. А в отношении сибутрамина в комбинации с микрокристаллической целлюлозой, несмотря на его положительное влияние на различные метаболические параметры и маркеры нейрогуморальной активности жировой ткани [14], в национальных рекомендациях введены ограничения для его применения у лиц с АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [11].

Потому представляется логичным и обоснованным расширение перечня фармакологических средств для лечения ожирения препаратами из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП) 1 типа, изначально создававшимися для коррекции дизгликемических состояний у пациентов с СД 2 типа, а впоследствии продемонстрировавшими способность не только снижения веса тела, но и влияния на количественные и качественные характеристики абдоминальной и эктопической ВЖТ, воздействия на дисадипокинемию и различные составляющие синдрома ВО и, в конечном итоге, управления КРМР [15-17].

Сегодня показание “для лечения ожирения” вне зависимости от наличия СД 2 типа зарегистрировано для одного препарата из этой группы, лираглутида [10, 11], на основании результатов исследования the SCALE Obesity and Prediabetes (the Satiety and Clinical Adiposity: Liraglutide Evidence Obesity and Prediabetes) ($n=3731$, пациенты без СД 2 типа с исходным индексом массы тела (ИМТ) $\geq 27-30$ кг/м², длительность наблюдения 56 нед.), продемонстрировавшего снижение веса на фоне терапии препаратом в дозе 3 мг/сут. в среднем на $8,0 \pm 6,7\%$ или $8,4 \pm 7,3$ кг [18].

В то же время огромный потенциал имеют и другие представители данного класса [15]. Более того, можно констатировать увеличение научного и клинического интереса в этом отношении к препаратам из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа или глифлозином [19], на различных стадиях разработки и фазах клинических исследований находятся многие другие перспективные фармакологические агенты для коррекции ожирения и ассоциированного КРМР [20], апробируются варианты комбинированной лекарственной терапии [21], обзору которых и посвящена данная статья.

Другие агонисты рецепторов ГПП 1 типа

Среди препаратов данной группы, кроме лираглутида, зарегистрированных в настоящее время для лечения пациентов с СД 2 типа, максимальный интерес в рамках стратегий коррекции ожирения и ассоциированного риска представляют ликсенатид, дулаглутид и семаглутид [15, 20].

У пациентов с СД 2 типа ликсенатид в дозе 20 мкг ежедневно в течение 12 нед. наблюдения и дулаглутид в дозе 1,5 мг еженедельно в течение 52 нед. на-

блюдения характеризовались сходным влиянием на вес тела, снижение которого составило в среднем 2 кг и 2,3 кг, соответственно [22, 23].

Эффективность и безопасность семаглутида в различных дозах (0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг и 0,4 мг/сут.) в сравнении с лираглутидом в дозе 3 мг/сут. и плацебо у пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) без СД 2 типа (n=957) изучались в рамках второй фазы двойного слепого рандомизированного клинического исследования длительностью 52 нед. Снижение веса на фоне семаглутида составило 6%, 8,6%, 11,6%, 11,2%, 13,8% в соответствии с назначаемой дозой препарата, на фоне плацебо и лираглутида — 2,3% и 7,8%, соответственно, различия были статистически достоверными (p<0,001), при этом терапия семаглутидом в целом хорошо переносилась, а побочные дозозависимые эффекты были аналогичными для препаратов данного класса [24]. В настоящее время продолжают исследования с семаглутидом в рамках третьей фазы клинических испытаний программы STEP (the Semaglutide Treatment Effect in People with obesity), включившей ~5 тыс. пациентов с ожирением [25].

Учитывая подобные лираглутиду возможности управления риском сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточным весом и ожирением вне зависимости от наличия СД 2 типа [26, 27], а также появление его пероральной формы, вполне возможно, именно для семаглутида будет зарегистрировано показание “для лечения ожирения”.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа или глифлозины

Как и агонисты рецепторов ГПП 1 типа, глифлозины первоначально предназначались для лечения пациентов с СД 2 типа, зарекомендовав себя как эффективные с точки зрения коррекции гипергликемии препараты, с благоприятным профилем безопасности, низкой частотой развития побочных явлений и уникальными способностями снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и почечных событий [28-30].

Дополнительными эффектами глифлозинов у пациентов с СД 2 типа и ожирением оказались также снижение веса тела, уровней артериального давления и урикемии [31-33]. В частности, динамика веса по сравнению с плацебо на протяжении всего периода наблюдения в различных исследованиях составила в среднем от -1,5 кг до -2 кг и была дозозависимой [31].

В исследованиях у пациентов с ожирением без СД 2 типа эффект влияния на вес тела был сопоставимым. Так, на фоне терапии канаглифлозином в дозах 50, 100 и 300 мг/сут. на протяжении 12 нед. снижение веса в сравнении с плацебо (1,1 кг) составило 1,9 кг, 2,8 кг и 2,4 кг, соответственно [34]. Более выраженная динамика веса тела у данных пациентов продемонстрирована в исследованиях при назначении

глифлозинов в составе комбинированной терапии: -4,13 кг в среднем на фоне комбинации дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут. с экзенатидом в дозе 2 мг/нед. [35] и -7,3 кг в среднем на фоне комбинации канаглифлозина в дозе 300 мг/сут. с фентермином в дозе 15 мг/сут. [36].

Среди механизмов, приводящих к снижению веса на фоне терапии глифлозинами, наибольшее значение имеет увеличение ренальной экскреции глюкозы, сопровождающееся изменением уровней инсулина и глюкагона крови, кетогенезом, липолизом и преимущественной утилизацией жирных кислот для продукции энергии [37].

Вместе с тем, к настоящему времени получены доказательства непосредственного влияния препаратов данной группы на количественные и качественные характеристики ВЖТ, профиль секретируемых адипоцитокинов и уровень воспалительных реакций, процессы дифференцировки и “коричневения” адипоцитов.

В частности, в исследовании с динамической оценкой площади абдоминального висцерального жира методом мультиспиральной компьютерной томографии отмечен достоверный регресс показателя на фоне терапии различными глифлозинами (от $108,4 \pm 44,6$ см² до $94,5 \pm 45,3$ см², p<0,001) [38]. В различных работах было показано уменьшение объема эпикардального жира по данным магнитно-резонансной томографии и снижение эхокардиографически определяемой толщины эпикардальной жировой ткани у пациентов, принимавших данные препараты по сравнению с плацебо [39, 40]. Выявлен факт экспрессии адипоцитами висцерального жира натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, и доказано влияние дапаглифлозина на уровни секреции провоспалительных адипоцитокинов и процессы дифференцировки адипоцитов [41]. В другом клиническом исследовании продемонстрирован эффект канаглифлозина на профиль секретируемых адипоцитокинов, проявившийся в снижении уровней лептина и интерлейкина-6 на 25% и 22%, соответственно, и увеличении уровня адипонектина на 17% [42].

Таким образом, полученные доказательства в отношении целого спектра органопротективных свойств, возможности воздействия на различные характеристики ВЖТ и дисадипокинемию, а также компоненты синдрома ВО, наиболее вероятно, позволят глифлозинам стать эффективной терапевтической опцией при ведении данных пациентов, особенно в случае их назначения в рациональных комбинациях.

Двойные и тройные агонисты “инкретиновой оси”

Основанием для разработки двойных и тройных агонистов “инкретиновой оси” стала гипотеза бо-

лее значимого снижения веса тела и редукции ВЖТ, а также влияния на ее функциональную активность путем воздействия на различные механизмы регуляции поглощения энергии и энерготрат одновременно с более благоприятными фармакокинетическими характеристиками препарата. В частности, активация рецепторов глюкагона позволила бы увеличить расходование энергии преимущественно за счет стимуляции катаболизма липидов и усиления термогенеза [43], а активация рецепторов гастроингибиторного полипептида — высвобождение инсулина в-клетками, снижая постпрандиальные пики гликемии, и вторичную активацию рецепторов глюкагона [44].

В настоящее время изучаются двойные агонисты рецепторов ГПП 1 типа и глюкагона, рецепторы ГПП 1 типа и гастроингибиторного полипептида, тройной агонист рецепторов ГПП 1 типа, глюкагона и гастроингибиторного полипептида [20].

В частности, назначение аналогов оксинтомодулина (MEDI0382 и SAR425899), эндогенного пептида, секретируемого энтероэндокринными клетками и являющегося агонистом рецепторов как ГПП 1 типа, так и глюкагона, в двух клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях второй фазы у пациентов с СД 2 типа приводило к снижению веса в среднем на 3,84 кг (через 6 нед. терапии) и 5,46 кг (через 4 нед. терапии), соответственно [45, 46]. Результаты других клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований второй фазы с двойными агонистами рецепторов ГПП 1 и гастроингибиторного полипептида у пациентов с СД 2 типа (NNC0090-2746 в дозе 1,8 мг и LY3298176 в дозе 15 мг) продемонстрировали возможность снижения веса в среднем на 2,86 кг (через 12 нед. терапии) и на 8,67 кг (через 26 нед. терапии), соответственно [47, 48]. Два тройных агониста “инкретиновой оси” (HM15211, MAR423) находятся на первой стадии клинических исследований, результаты которых еще не опубликованы к настоящему времени [49].

Безусловно, необходимы тщательно спланированные, более масштабные по количеству участников и длительности проведения исследования для оценки безопасности и эффективности мультиагонистов “инкретиновой оси”, прежде чем они будут внедрены в клиническую практику у пациентов с СД 2 типа и ожирением [49].

Другие направления фармакотерапии ожирения

За последние два десятилетия можно констатировать колоссальный рост числа преклинических и клинических исследований с различными фармакологическими агентами с целью оценки возможности снижения веса и управления ассоциированным с ожирением КРМР.

В ряде случаев успех был достигнут только у пациентов с вторичными формами ожирения, в частности, в результате генетически обусловленной недостаточности лептина или на фоне дефектов на уровне проопиомеланокортиновых нейронов гипоталамуса, в то время как назначение аналога лептина метрелептина и агониста рецепторов меланокортина 4 типа сетмеланотида у лиц с первичным ожирением не имело клинического значения [20].

Несмотря на то, что подавление активности нейронов, вырабатывающих нейропептид Y, могло стать одной из терапевтических опций при ведении пациентов с избыточным весом и ожирением, клинические исследования второй фазы с антагонистом нейропептида Y велнеперитом и его комбинацией с орлистатом были досрочно прекращены [20].

На этом фоне более значительных успехов достигли аналоги амилина, нейроэндокринного пептида, секретируемого постпрандиально β-клетками поджелудочной железы и оказывающего влияние на скорость опорожнения желудка, секрецию глюкагона и центр насыщения в головном мозге. В клиническом исследовании второй фазы у пациентов с ожирением вне зависимости от наличия СД 2 типа прамлинтид в течение 16 нед. приводил к снижению веса в среднем на 3,7 кг и окружности талии на 3,6 см по сравнению с плацебо [50]. Комбинация прамлинтида с сибутрамином или фентермином сопровождалась более значимым снижением веса — на 11,1% и 11,3%, соответственно, в течение 24 нед. терапии по сравнению с плацебо (2,2%) [51]. Продолжаются исследования с аналогом амилина второго поколения, давалитидом, в т.ч. в сочетании с агонистами рецепторов кальцитонина [20].

Зарегистрированный в Японии целитистат, представляющий собой, как и орлистат, ингибитор панкреатических липаз, в клиническом исследовании у пациентов с ожирением и СД 2 типа при равной эффективности продемонстрировал лучший по сравнению с орлистатом профиль переносимости, с меньшей частотой побочных диспепсических явлений и отменой препарата [52].

Продолжаются отдельные доклинические исследования с обратными антагонистами рецепторов грелина и антигрелиновыми антителами [53], разрабатываются антагонисты каннабиоидных рецепторов 1 типа с иными, чем у римонабанта, фармакокинетическими свойствами для снижения проникновения через гематоэнцефалический барьер и минимизации побочных психических эффектов [54], активно изучаются аналоги фактора роста фибробластов 21 типа и генная терапия на его основе как в отношении возможности снижения веса, модуляции функциональной активности адипоцитов ВЖТ, коррекции дисадипокинезии и метаболических нарушений, так и влияния на процессы фиброза и воспаления

при ассоциированном с ожирением неалкогольном стеатогепатите [55, 56]. Данный список можно дополнить и двойными/тройными агонистами PPAR-рецепторов, активаторами сиртуина 1 типа, агонистами рецепторов адипонектина, иризином, орексином-А, адипокинами бурой жировой ткани [20, 57], вместе с тем, до решения вопроса о внедрении какого-либо препарата в клиническую практику потребуются многочисленные доказательства эффективности и безопасности их долгосрочного применения.

Алгоритм фармакологической терапии пациентов с ожирением

Назначение лекарственных препаратов при ведении пациентов с синдромом ВО определяется целями как снижения выраженности ВЖТ и нормализации ее функциональных характеристик, так и воздействия на те или иные компоненты синдрома, в частности, АГ, дислипидемию, дизгликемические состояния и другие метаболические нарушения, достижения обратного развития кардиоваскулярного ремоделирования и замедления прогрессирования почечной дисфункции [9-11].

Не останавливаясь подробно в данной статье на антигипертензивных, липидмодифицирующих и различных сахароснижающих препаратах, показанием для применения которых является достижение целевых уровней или диапазонов соответствующих показателей в зависимости от величины глобального риска у каждого конкретного пациента, тем не менее, при выборе того или иного фармакологического средства важно учитывать возможность многофакторного воздействия, в т.ч. на количественные и качественные характеристики ВЖТ [9, 57].

В отношении лекарственных препаратов для коррекции самого ожирения различными рекомендациями установлены пороговые уровни ИМТ в зависимости от отсутствия или наличия дополнительных факторов риска и ассоциированных состояний/заболеваний — ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м², соответственно [10, 11]. Мы полагаем, что при наличии у пациента именно ВО, доказанного прямыми методами визуализации ВЖТ в различных висцеральных жировых депо [8], с учетом более высокого глобального риска эти пороговые величины ИМТ могут быть меньшими — ≥ 27 кг/м² или ≥ 25 кг/м², соответственно [9].

Поскольку в Российской Федерации на данный момент времени с показанием “для лечения ожирения” зарегистрированы только орлистат, сибутрамин, в т.ч. в комбинации с микрокристаллической целлюлозой, и лираглутид в дозе 3 мг/сут. [11], выбор препарата у пациента с ожирением и эугликемией весьма ограничен. Более того, данные лекарственные средства воздействуют преимущественно на механизмы ограничения поступления калорий, что

в определенной степени снижает их долгосрочную эффективность в силу активации контррегуляторных механизмов и требует в части случаев применения комбинированного подхода.

В случае верификации именно ВО у пациента без нарушений углеводного обмена или с предиабетом в качестве препарата первого выбора целесообразно выбрать лираглутид, оказывающий многофакторное воздействие на составляющие адипозопатии и обладающий способностью управления КРМР [58]. Менее предпочтительной у лиц с ВО и предиабетом является комбинация сибутрамина и метформина, учитывая высокую распространенность среди данных пациентов АГ [59].

Имеющиеся доказательства эффективности и безопасности [28-30], а также ожидаемые результаты продолжающихся исследований с глифлозинами у пациентов с ожирением без СД 2 типа, позволяют ожидать включение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа в перечень препаратов для коррекции ожирения, по крайней мере, при его сочетании с предиабетом.

Данная опция, а также комбинированная терапия глифлозином с препаратом, влияющим на “инкретиновую ось”, осуществляющая влияние одновременно как на механизмы регуляции поглощения калорий, так и на уровни энерготрат и величину основного обмена [19], зарекомендовавшая себя по результатам метаанализов у пациентов с СД 2 типа [21, 60], позволила бы достигнуть большего снижения ИМТ и его долгосрочного удержания в целевом диапазоне, а также максимально эффективного управления КРМР у пациента с ВО, учитывая синергические и взаимодополняющие эффекты данных лекарственных препаратов на различные характеристики ВЖТ, составляющие синдрома ВО, развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек [15, 37].

Заключение

Увеличивающаяся распространенность избыточного веса и ожирения в большинстве стран мира, сопровождающаяся ростом частоты метаболических нарушений и АГ, ассоциированных состояний и заболеваний, диктует необходимость оптимизации профилактических и терапевтических стратегий системы здравоохранения, в т.ч. фармакологических подходов к коррекции ожирения и обусловленного им глобального риска.

Эволюционное развитие данного направления привело как к исчезновению лекарственных препаратов, увеличивающих риски сердечно-сосудистых осложнений, онкологических заболеваний, психических нарушений или имеющих иные выраженные неблагоприятные явления, так и к появлению уникальных средств, не только приводящих к снижению

ИМТ, но и позволяющих оказывать многофакторное влияние на различные составляющие адипозопатии или синдрома ВО.

Результаты продолжающихся экспериментальных и клинических исследований, наиболее вероятно, расширят перечень разрешенных к использованию в практическом здравоохранении эффективных и без-

опасных препаратов для коррекции ожирения, что позволит достичь максимальных успехов в профилактике ассоциированных состояний и заболеваний.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. World Health Organization website. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (1 April 2020).
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol*. 2016;4:7-13. (In Russ.) Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. Российский кардиологический журнал. 2016;4:7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Neeland I, Poirier P, Després J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137:1391-406. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: GEOTAR-Media, 2016. с. 200. ISBN: 978-5-9704-3988-3.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY, Druzhilova OY. "Obesity paradoxes": main causes of an "inverse" cardiovascular epidemiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):92-8. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилова О.Ю. "Парадоксы ожирения": основные причины формирования "обратной" кардиоваскулярной эпидемиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):92-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-92-98.
- Romantsova TI, Sych YP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):3-17. (In Russ.) Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2019;16(4):3-17. doi:10.14341/omet12218.
- Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Chumakova GA, et al. Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2019;(4):61-67. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Чумакова Г.А. и др. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):61-67. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-61-67.
- Arovian C, Aronne L, Bessesen D, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:342-62. doi:10.1210/jc.2014-3415.
- Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53-70. doi:10.14341/OMET2018153-70.
- Sam A, Salem V, Ghatei M. Rimonabant: From RIO to Ban. *J Obes*. 2011;2011:432607. doi:10.1155/2011/432607.
- Sharretts J, Galescu O, Gomatom S, et al. Cancer Risk Associated with Lorcaserin — The FDA's Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *N Engl J Med*. 2020;383:1000-2. doi:10.1056/NEJMp2003873.
- Dedov II, Melnichenko GA, Romantsova TI. The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera". *Obesity and Metabolism*. 2016;13(1):36-44. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы "Примавера". Ожирение и метаболизм. 2016;13(1):36-44. doi:10.14341/OMET2016136-44.
- Andersen A, Lund A, Knop F, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):390-403. doi:10.1038/s41574-018-0016-2.
- González N, Moreno-Villegas Z, González-Bris A, et al. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):44. doi:10.1186/s12933-017-0528-4.
- Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2020;41:3346-58. doi:10.1093/eurheartj/ehaa082.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
- Pereira M, Eriksson J. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019;79:219-30. doi:10.1007/s40265-019-1057-0.
- Williams D, Nawaz A, Evans M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. *Diabetes Ther*. 2020;11:1199-216. doi:10.1007/s13300-020-00816-y.
- Guo M, Gu J, Teng F, et al. The efficacy and safety of combinations of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes or obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020;67(2):294-304. doi:10.1007/s12020-019-02175-6.
- Fonseca V, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*. 2012;35:1225-311. doi:10.2337/dc11-1935.
- Umpierrez G, Povedano S, Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168-76. doi:10.2337/dc13-2759.
- O'Neil P, Birkenfeld A, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637-49. doi:10.1016/S0140-6736(18)31773-2.
- Kushner R, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1050-61. doi:10.1002/oby.22794.
- Marso S, Bain S, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
- Ryan D, Lingvay I, Colhoun H, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *American Heart Journal*. 2020;229:61-9. doi:10.1016/j.ahj.2020.07.008.
- Zaccardi F, Webb D, Htike Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):783-94. doi:10.1111/dom.12670.
- Zelniker T, Wiviott S, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
- Verma S, McMurray J. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
- Cai X, Yang W, Gao X, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: a Meta-Analysis. *Obesity*. 2018;26(1):70-80. doi:10.1002/oby.22066.
- Reed J. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Vascular Health Risk Manag*. 2016;12:393-405. doi:10.2147/VHRM.S111991.
- Davies M, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):426-9. doi:10.1111/dom.12439.
- Bays H, Weinstein R, Law G, et al. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(4):1042-9. doi:10.1002/oby.20663.
- Lundkvist P, Sjostrom C, Amini S, et al. Dapagliflozin once-daily and exenatide once weekly dual therapy: a 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(1):49-60. doi:10.1111/dom.12779.
- Hollander P, Bays H, Rosenstock J, et al. Coadministration of Canagliflozin and Phentermine for Weight Management in Overweight and Obese Individuals Without Diabetes: a Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(5):632-9. doi:10.2337/dc16-2427.

37. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1190-5. doi:10.2337/db15-1356.
38. Tosaki T, Kamiya H, Himeno T, et al. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors Reduce the Abdominal Visceral Fat Area and May Influence the Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes. *Intern Med*. 2017;56:597-604. doi:10.2169/internalmedicine.56.7196.
39. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):6. doi:10.1186/s12933-017-0658-8.
40. Iacobellis G, Gra-Menendez S. Effects of Dapagliflozin on Epicardial Fat Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1068-74. doi:10.1002/oby.22798.
41. Diaz-Rodríguez E, Agra R, Fernández Á, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res*. 2018;114:336-46. doi:10.1093/cvr/cvx186.
42. Garvey W, van Gaal L, Leiter L, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;85:32-7. doi:10.1016/j.metabol.2018.02.002.
43. Sánchez-Garrido M, Brandt S, Clemmensen C, et al. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. *Diabetologia*. 2017;60(10):1851-61. doi:10.1007/s00125-017-4354-8.
44. Brandt S, Kleinert M, Tschöp M, et al. Are peptide conjugates the golden therapy against obesity? *J Endocrinol*. 2018;238(2):109-19. doi:10.1530/JOE-18-0264.
45. Ambery P, Parker V, Stumvoll M, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet*. 2018;391(10140):2607-18. doi:10.1016/S0140-6736(18)30726-8.
46. Tillner J, Posch M, Wagner F, et al. A novel dual glucagon-like peptide and glucagon receptor agonist SAR425899: Results of randomized, placebo controlled first-in-human and first-in-patient trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(1):120-8. doi:10.1111/dom.13494.
47. Frias J, Bastyr E, Vignati L, et al. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2. *Diabetes Cell Metab*. 2017;26(2):343-52. doi:10.1016/j.cmet.2017.07.011.
48. Frias J, Nauck M, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10160):2180-93. doi:10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
49. Usui R, Yabe D, Seino Y. Twincretin as a potential therapeutic for the management of type 2 diabetes with obesity. *J Diabetes Investig*. 2019;10(4):902-5. doi:10.1111/jdi.13005.
50. Aronne L, Fujioka K, Aroda V, et al. Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2977-83. doi:10.1210/jc.2006-2003.
51. Aronne L, Halseth A, Burns C, et al. Enhanced weight loss following coadministration of pramlintide with sibutramine or phentermine in a multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1739-46. doi:10.1038/oby.2009.478.
52. Kopelman P, Groot G, Rissanenet A, et al. Weight loss, HbA_{1c} reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):108-15. doi:10.1038/oby.2009.155.
53. Abegg K, Bernasconi L, Hutter M, et al. Ghrelin receptor inverse agonists as a novel therapeutic approach against obesity-related metabolic disease. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1740-50. doi:10.1111/dom.13020.
54. Yadav M, Murumkar P. Advances in patented CB1 receptor antagonists for obesity. *Pharm Pat Anal*. 2018;7(5):169-73. doi:10.4155/ppa-2018-0020.
55. Kharitonov A, DiMarchi R. Fibroblast growth factor 21 night watch: advances and uncertainties in the field. *J Intern Med*. 2017;281(3):233-46. doi:10.1111/joim.12580.
56. Jimenez V, Jambrija C, Casana E, et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Mol Med*. 2018;10(8):e8791. doi:10.15252/emmm.201708791.
57. May M, Schindler C, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:1-19. doi:10.1177/2042018819897527.
58. Romantsova TI. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (SAXENDA®): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):3-11. (In Russ.) Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (САКСЕНДА®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):3-11. doi:10.14341/OMET201813-11.
59. Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2019;4:7-12. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4:7-12. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-7-12.
60. Deol H, Lekakou L, Viswanath A, et al. Combination therapy with GLP-1 analogues and SGLT-2 inhibitors in the management of diabetes: the real world experience. *Endocrine*. 2017;55(1):173-8. doi:10.1007/s12020-016-1125-0.