

Центральные механизмы, регулирующие энергетический обмен, и сибутрамин

Далантаева Н.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К.

Central mechanisms regulating energy metabolism and sibutramine
Dalantaeva N.S., Pigarova E.A., Dzeranova L.K.

Введение

Ожирение является хроническим заболеванием, которое может быть определено как избыточное накопление жира в организме [1]. Его распространенность увеличивается во всем мире, и в настоящее время более 300 миллионов людей страдают ожирением, и дополнительно 800 миллионов человек имеют избыточный вес. Ожирение, особенно центральное ожирение, увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от рака, тем самым сокращая продолжительность жизни [2]. Отсутствие эффективной потери массы тела при терапии, основанной исключительно на модификации образа жизни (диета и физические упражнения), способствовало разработке дополнительных средств по борьбе с ожирением. Пациенты с индексом массы тела (ИМТ), который постоянно превышает 30 кг/м² или с ИМТ ≥ 27 кг/м² с сопутствующими ожирению заболеваниями (например, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа (СД2), дислипидемия или обструктивное апноэ во сне), являются кандидатами для медикаментозного лечения ожирения [3, 4].

Механизмы действия лекарственных средств по лечению ожирения, которые приводят к снижению массы тела, включают: а) снижение потребления пищи и аппетита путем усиления анорексигенных (т.е. супрессоров приема пищи) или блокирование орексигенных (т.е. стимуляторов приема пищи) эффектов афферентных и эфферентных нейронов центральной нервной системы (ЦНС); б) уменьшение исходной массы тела (установочной точки массы тела), определяемой гипоталамусом, который контролирует энергетический обмен; в) увеличение расхода энергии; г) уменьшение всасывания и усвоения питательных веществ (особенно жиров и углеводов) в кишечнике и е) уменьшение запасов жира и/или увеличение гидролиза триглицеридов в жировой ткани [1, 4, 5]. В течение последних 50 лет объектом развития большинства лекарств для лечения ожирения стали регуляторные механизмы ЦНС, контролирующие аппетит, потребление пищи и расход энергии [6].

Нейроэндокринная регуляция аппетита

Аппетит — это желание приема пищи. Его регулирование опирается на интеграцию и передачу эпизодических и тонических сигналов в центрах ЦНС, регулирующих энергетический обмен, расположенных

в гипоталамусе, в частности, в дугообразном ядре [6, 7]. Эпизодические сигналы являются кратковременными, генерируются до приема пищи, а тонические сигналы — кратковременными или долговременными сигналами, возникающими при приеме пищи, ее всасывании и метаболизме, пополнении запасов энергии. Оба сигнала могут быть анаболическими (стимулирующими потребление энергии и подавление расхода энергии) или катаболическими (ингибирование потребления энергии и стимулирование расхода энергии). Тонические и эпизодические сигналы можно разделить на три категории. К первой категории можно отнести сигналы, исходящие от стимуляции рецепторов в кишечнике и метаболических изменений в печени и жировой ткани, передающиеся через афферентные влияния блуждающего нерва или от гормонов к рецепторам, расположенным в дугообразном ядре гипоталамуса и ядре солитарного тракта/заднем поле ствола мозга. Это могут быть сигналы насыщения (например, анаболические и катаболические желудочно-кишечные пептиды, такие как грелин и холецистокинин соответственно) и сигналы жировой ткани (например, лептин и инсулин). Вторую категорию составляют питательные вещества и предшественники нейромедиаторов, которые проходят через гематоэнцефалический барьер ЦНС, изменяя тем самым нейрхимическую активность. И, наконец, в ответ на эти два сигнала, эфферентные сигналы, которые возникают от рецепторов, расположенных в центральной нервной системе, обнаруживают уровни циркулирующих питательных веществ, гормонов и других факторов, приходящих с периферии [6, 8, 9]. Эти эфферентные сигналы включают в себя многочисленные орексигенные и анорексигенные нейропептиды и моноаминергические нейротрансмиттеры, которые содержатся в нейронах, расположенных в дугообразном ядре и нижней области, участвующей в восприятии насыщения (вентромедиальные ядра и паравентрикулярные ядра) и голода (латеральная область гипоталамуса) [10]. Стимуляция паравентрикулярных ядер проявляется катаболическим эффектом, усилением сигналов сытости, в то время как стимуляция латеральной области гипоталамуса проявляется анаболическим эффектом, подавлением сигналов насыщения (рис. 1). Совместно импульсы эпизодических и тонизирующих сигналов определяют чувство аппетита, голода и насыщения, являясь, таким образом, критическими для регулирования массы тела [6].

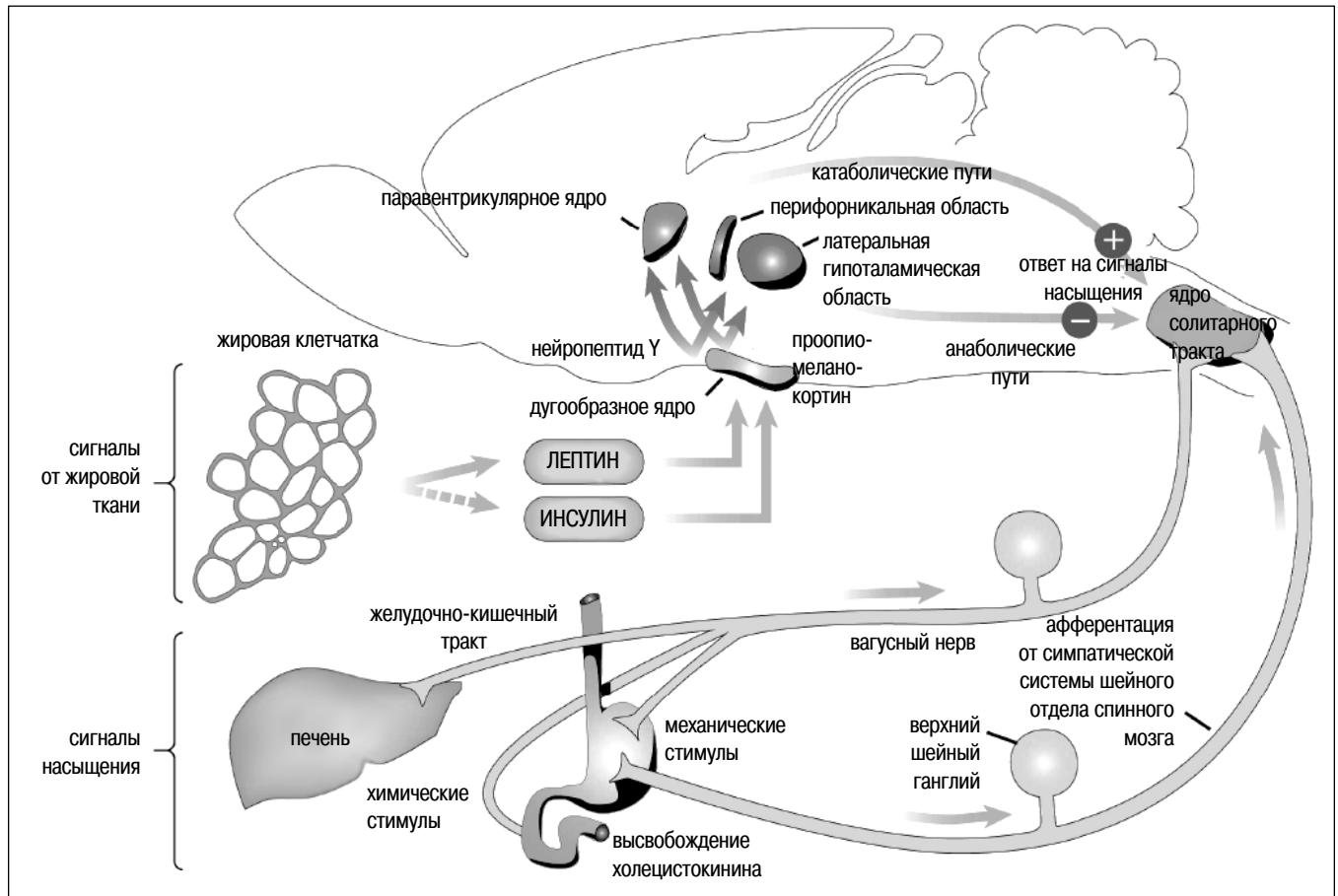


Рис. 1. Нейроанатомическая модель, представляющая пути контроля энергетического гомеостаза [13].

Фармакологические мишени сибутрамина

Сибутрамин является пероральным препаратом, в настоящее время разрешенным в России для длительного лечения ожирения [11]. Сибутрамин представляет собой β -фенэтиламин [4], который при введении в дозах 5–15 мг/сут и в сочетании с изменением образа жизни (снижение калорийности диеты, физические нагрузки и изменение пищевого поведения) может вызывать умеренное, но значительное снижение 5–10% массы тела (4–8 кг) у большинства пациентов с ожирением и избыточным весом [2, 4, 5, 12]. Способность сибутрамина снижать массу тела может быть объяснена несколькими причинами. Наиболее изученным его эффектом является селективное ингибирование пресинаптического обратного захвата моноаминергических нейротрансмиттеров серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, дофамина. Таким образом, на уровне ЦНС данные нейромедиаторы усиливают подавление аппетита [13]. Обратный захват этих нейромедиаторов из синапса с помощью высокоаффинных и специфических транспортеров, присутствующих в пресинаптической мембране (который подавляется сибутрамином), прекращает их действие [14]. В отличие от предыдущих амфетаминоподобных лекарств, таких как дексамфетамин, фентермин и фенфлурамина, сибутрамин напрямую не стимулирует высвобождение серотонина, норадреналина и дофамина и поэтому не вызывает ни пресинаптического истощения нейротрансмиттеров, ни последующей нейротоксичности [15]. Кроме того, есть данные, что сибутрамин не связывается ни с какими серотонинергическими,

адренергическими и дофаминергическими постсинаптическими рецепторами [16]. Во-вторых, сибутрамин увеличивает высвобождение из дугообразного ядра анорексигенных нейропептидов и снижает пул орексигенных нейропептидов. Исследования на животных моделях способствовали лучшему пояснению данного эффекта. Действительно, у крыс с ограниченным энергоресурсом сибутрамин увеличивал транспорт анорексигенного гормона лептина в дугообразное ядро, который в свою очередь, активировал в нейронах проопиомеланокортин/кокаин- и амфетаминрегулирующий транскрипт и снижал нейропептид Y/агути-родственный пептид [8, 16–18]. Это приводило к стимуляции секреции анорексигенных нейропептидов проопиомеланокортина и других производных меланокортина: α -меланоцит-стимулирующий гормон (α -МСГ), кортикотропин-релизинг-гормон и кокаин- и амфетаминрегулирующий транскрипт [8, 16, 18]. Высвобожденный α -МСГ может связываться и активировать в паравентрикулярных ядрах рецепторы меланокортина, в частности, рецепторы меланокортина 4 типа [7]. И наоборот, секреция орексигенных нейропептидов: нейропептида Y, агути-родственного пептида, орексина А и В и α -МСГ подавляется [8, 18].

Способность сибутрамина уменьшать массу тела может также быть связана с тем, что он увеличивает расход энергии. Это достигается двумя различными путями. Во-первых, сибутрамин предотвращает снижение базального уровня расхода энергии, который сопровождается потерю массы тела [2], эффект, который можно объяснить путем активации рецепторов

меланокортина 4 типа [7]. Во-вторых, сибутрамин может увеличивать термогенез [5] путем активации β -3-адренергических рецепторов – эффект, опосредованный норадреналином, в периферической белой жировой ткани [16]. Кроме того, есть предположение, что у крыс, но не у людей, сибутрамин вызывает гипофагию через симпатомиметические эффекты путем снижения активности пресинаптических и постсинаптических β -1 и α -2-адренергических и серотониновых рецепторов, расположенных в паравентрикулярных ядрах. Эти эффекты, как известно, связаны с антидепрессивным действием [16, 18], которые объясняют, почему сибутрамин был первоначально разработан как антидепрессант [13]. Тем не менее, сибутрамин в настоящее время используется в качестве средства, предназначенного для подавления аппетита, являясь самым широко распространенным на рынке [18]. Эффект сибутрамина в снижении массы тела в значительной степени обусловлен его более активными первичным (N-десметилсибутрамин; BTS 54505) и вторичным (N-дидесметилсибутрамин; BTS 54 354) аминными метаболитами, нежели исходным веществом [1].

Долговременная эффективность сибутрамина

Как правило, через 6 месяцев после начала лечения и до прекращения приема сибутрамина нормализуется прием пищи, и масса тела устанавливается на плато [1]. Это явление называется тахифилаксией к сибутрамину. После прекращения приема препарата часто наблюдается набор утраченного веса. Сибутрамин является эффективным средством снижения массы тела и приема пищи при лечении в течение короткого периода времени (6–12 месяцев), его эффективность снижается при длительном приеме препарата (>1 года) [18].

В настоящее время нет долговременных, более 2 лет, данных о приеме сибутрамина для оценки его эффектов [2]. Тахифилаксия к сибутрамину может быть объяснена гомеостатическими противорегулирующими механизмами, которые способствуют устойчивости к дальнейшему снижению веса при приеме данного препарата [4]. Кратковременный прием сибутрамина снижает установочную точку массы тела. Эта установочная точка массы тела не уменьшается постоянно при долговременном приеме сибутрамина, так как мозг будет выступать против этого изменения, стимулируя аппетит [8], пищевое вознаграждение (удовольствие связано с потреблением вкусной пищи), потребление пищи [10, 18], а также снижать основной расход энергии и расход запасов жира в организме. Бuzер и соавт. [19] указывают на то, что снижение уровня

циркулирующего лептина в крови, сопровождающего уменьшение жира в организме, может привести к запуску регуляторных механизмов, которые блокируют дальнейший эффект потери массы тела при приеме сибутрамина. Исследователи выяснили, что восстановление уровня циркулирующего лептина при длительном приеме (8 недель) сибутрамина привело к уменьшению массы тела и потребления пищи и увеличению окисления жира у тучных крыс [8].

Нежелательные эффекты сибутрамина

Несмотря на неоспоримую эффективность в снижении массы тела и приема пищи, сибутрамин имеет некоторые нежелательные побочные эффекты, которые могут или нет быть непосредственно связаны с его действием при ожирении. Основными побочными эффектами сибутрамина являются эффекты, связанные с его норадренергической стимуляцией гипоталамуса механизмов, регулирующих аппетит, и симпатомиметическими свойствами – сухость во рту, головная боль, бессонница, астения, запор. Сибутрамин может вызывать изменение (улучшение) настроения, потому что в контроле энергетического гомеостаза и настроения часто используются перекрывающиеся участки мозга (например, серотонинергическая система) [11]. В отличие от других подавляющих аппетит препаратов (например, фентермин и дексамфетамин) и несмотря на структурное сходство с амфетамином, сибутрамин не приводит к эффекту злоупотребления, поскольку не увеличивает высвобождения дофамина из синапсов [16]. В связи с повышенной симпатической стимуляцией сердечно-сосудистой системы сибутрамин может повышать систолическое и/или диастолическое артериальное давление на 2–20 мм рт.ст. и частоту сердечных сокращений на 3–20 уд/мин. [13]. В соответствии с этими эффектами установлено, что у лиц с ожирением и избыточной массой тела сибутрамин может увеличивать заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями [18].

Таким образом, в настоящее время сибутрамин является эффективным препаратом для лечения ожирения, который в сочетании с изменением образа жизни приводит к снижению массы тела, что может быть обусловлено несколькими основными эффектами: ингибированием пресинаптического обратного захвата моноаминергических нейротрансмиттеров в центральной нервной системе и подавлением аппетита; активизацией секреции анорексигенных и снижением секреции орексигенных нейропептидов; увеличением расхода энергии и активизацией симпатических эффектов периферической нервной системы.

Литература

- McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs*. 1998;56(6):1093–1124.
- Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009;5(1):441–452.
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes. Res.* 1998;6(Suppl 2):51S–209S.
- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*. 2007;369(9555):71–77.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661–671.
- Halford JC, Harrold JA. Neuropharmacology of human appetite expression. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 2008;14(2):158–164.
- Garfield A S, Heisler L K. Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. *J. Physiol.* 2009;587(Pt 1):49–60.

8. Zanella MT, Ribeiro Filho FF. Emerging drugs for obesity therapy. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2009;53(2):271–280.
9. Neary MT, Batterham RL. Gut hormones: implications for the treatment of obesity. *Pharmacol. Ther.* 2009;124(1):44–56.
10. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006;443(7109):289–295.
11. Colman E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann. Intern. Med.* 2005;143(5):380–385.
12. Jandacek RJ, Woods SC. Pharmaceutical approaches to the treatment of obesity. *Drug Discov. Today.* 2004;9(20):874–880.
13. Araújo JR, Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. *Curr Neuropharmacol.* 2012 Mar;10(1):49–52.
14. Figlewicz DP. Endocrine regulation of neurotransmitter transporters. *Epilepsy Res.* 1999;37(3):203–210.
15. Finer N. Sibutramine: its mode of action and efficacy. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002;26(Suppl 4):S29–33.
16. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr. Rev.* 1999;20(6):805–875.
17. Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol. Rev.* 2007;59(2):151–184.
18. Fernstrom JD, Choi S. The development of tolerance to drugs that suppress food intake. *Pharmacol. Ther.* 2008;117(1):105–122.
19. Boozer CN, Leibel RL, Love RJ, Cha MC, Aronne LJ. Synergy of sibutramine and low-dose leptin in treatment of diet-induced obesity in rats. *Metabolism.* 2001;50(8):889–893.

Далантаева Н.С.	аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития E-mail: nsdalantaeva@gmail.com
Пигарова Е.А.	к.м.н., ст.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития E-mail: kpigarova@gmail.com
Дзеранова Л.К.	д.м.н., гл.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития
