

Е.Е. Копылова<sup>1</sup>, М.Ф. Боциева<sup>2</sup>, К.И. Березовская<sup>3</sup>, С.М. Кунаккузин<sup>4</sup>,  
А.Д. Михайлова<sup>5</sup>, А.В. Конова<sup>6</sup>, А.О. Дасько<sup>4</sup>, Г.А. Валеева<sup>4</sup>, О.С. Испирьян<sup>7</sup>,  
Д.А. Сверчкова<sup>8</sup>, К.Н. Келлер<sup>8</sup>, А.Е. Довгий<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация

<sup>3</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>4</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

<sup>5</sup> Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

<sup>6</sup> Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, Российская Федерация

<sup>7</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

# Фентермин и топирамат: эффективность монотерапии и их комбинации в лечении ожирения у детей и взрослых

Автор, ответственный за переписку:

Копылова Екатерина Евгеньевна, ассистент, Российский университет медицины

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, тел.: +7 (980) 294-55-55, e-mail: vkomissiya@inbox.ru

Распространенность ожирения среди детей за последние четыре десятилетия резко возросла и имеет эпидемиологический характер. У многих детей и подростков, страдающих ожирением, коррекция образа жизни приводит лишь к незначительному успеху в снижении массы тела, причем она часто восстанавливается до исходных значений. Растущая доступность одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) фармакотерапевтических средств для снижения массы тела у детей предоставляет врачам новые и эффективные инструменты для лечения ожирения. Фентермин/топирамат является комбинированным препаратом с контролируемым высвобождением, назначаемым один раз в день, который недавно был одобрен FDA для терапии ожирения у детей. Его эффективность достоверно выше по сравнению с монотерапией орлистатом и фентермином, двумя другими препаратами, одобренными FDA в этой возрастной группе. Целью настоящего обзора явился анализ литературы, посвященной механизму действия фентермина и топирамата, а также безопасности и эффективности данных препаратов в качестве монотерапии и в комбинации у детей и подростков с ожирением.

**Ключевые слова:** фентермин, топирамат, фентермин/топирамат, ожирение, дети, подростки, фармакотерапия

**Для цитирования:** Копылова Е.Е., Боциева М.Ф., Березовская К.И., Кунаккузин С.М., Михайлова А.Д., Конова А.В., Дасько А.О., Валеева Г.А., Испирьян О.С., Сверчкова Д.А., Келлер К.Н., Довгий А.Е. Фентермин и топирамат: эффективность монотерапии и их комбинации в лечении ожирения у детей и взрослых. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(6):580–587. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2667>

## ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность ожирения среди детей неуклонно растет, особенную обеспокоенность вызывает увеличение числа детей младшего возраста с избыточной массой тела [1]. Несмотря на повышающийся интерес к фармакотерапии ожирения в педиатрии, фактические данные остаются ограниченными и, как правило, низкого качества. Существует необходимость в разработке и проведении надежных контролируемых исследований для дальнейшего изучения безопасности и эффективности препаратов против ожирения в педиатрической популяции — как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения среди детей за последние двадцать лет неуклонно растет и имеет эпидемиологический характер [1]. 29% детей в возрасте

от 7 до 9 лет в странах Европейского региона живут с избыточной массой тела (Childhood obesity: five facts about the WHO European Region, ВОЗ, 2023), а в 2018 г. почти каждый пятый (19%) 15-летний подросток в среднем по странам ЕС страдал избыточной массой тела или ожирением (Overweight and obesity among children and adolescents, ВОЗ, 2019). Одной из самых негативных тенденций можно назвать увеличение числа случаев избыточной массы тела у детей младшего возраста. По оценке ВОЗ, к 2025 г. ожирением будут страдать около 70 млн детей до 5 лет [2, 3]. В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела среди детей варьирует в пределах от 3,9 до 29,1%; ожирение — от 1,2 до 25,3% [4]. Ожирение, возникающее в педиатрической популяции, ассоциировано с развитием сопутствующих заболеваний, ранее наблюдавшихся только у взрослого населения, таких как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, неалкогольная жиров-

вая болезнь печени и синдром обструктивного апноэ сна [5]. Заболевания, вызываемые ожирением в детском возрасте, имеют более агрессивное течение и быстрее прогрессируют по сравнению с таковыми у взрослых [6]. Американская академия педиатрии (The American Academy of Pediatrics; AAP) недавно опубликовала обновленные рекомендации, в которых подчеркивается важность выявления детского ожирения как хронического заболевания [7]. Рекомендации AAP предоставляют фактические данные в поддержку одновременного лечения детского ожирения с коррекцией образа жизни, фармакотерапией и бариатрической хирургией (в случаях морбидного ожирения). Российские клинические рекомендации транслируют похожую точку зрения [3].

В настоящее время существует пять препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения у детей и подростков с ожирением [8]. Необходимо отметить, что до 2022 г. существовало всего три препарата, одобренных FDA для лечения детского ожирения: орлистат (одобрен для подростков 12 лет и старше) [3], фентермин (одобрен для 12-недельного курса у подростков 16 лет и старше) [9] и лираглутид по 3 мг в день (одобрен для подростков от 12 лет и старше) [3]. В июле 2022 г. FDA одобрило применение фентермина/топирамата (ФЕН/ТПМ) — комбинированного препарата с контролируемым высвобождением для снижения массы тела у подростков с ожирением в возрасте 12 лет и старше при значениях индекса массы тела (ИМТ) больше 95-го перцентиля (%ИМТр95) [10]. В январе 2023 г. FDA одобрило применение семаглутида в дозе

2,4 мг один раз в неделю для снижения массы тела у подростков с ожирением в возрасте 12 лет и старше [11].

У многих детей и подростков, страдающих ожирением, коррекция образа жизни приводит лишь к незначительному снижению массы тела, причем она часто восстанавливается до исходных значений [12]. Этот фактор вызывает повышенный интерес к фармакотерапии ожирения, однако в настоящее время ее применение в педиатрии ограничено [13]. Данное явление может объясняться рядом причин, включая отсутствие восприятия обществом ожирения как хронического заболевания. Кроме того, на сегодняшний день крайне мало врачей, обладающих необходимым опытом и экспертными знаниями, чтобы назначать эти препараты наиболее эффективно. Для обеспечения того, чтобы дети, страдающие ожирением, имели доступ к соответствующему лечению и получали его, необходимы дальнейшие исследования безопасности и эффективности фармакотерапии ожирения в педиатрической популяции, которые часто ограничены трудностями с набором участников и получением одобрения на проведение. В дополнение необходимы комплексные образовательные программы, чтобы помочь врачам правильно внедрить эти схемы лечения в рутинную практику терапии детей и подростков, страдающих ожирением.

#### Цель исследования

Целью настоящего обзора явился анализ литературы, посвященной безопасности и эффективности топирамата и фентермина в качестве монотерапии и в комбинации у детей, подростков и взрослых с ожирением.

**Ekaterina E. Kopylova<sup>1</sup>, Margarita F. Botsieva<sup>2</sup>, Kristina I. Berezovskaya<sup>3</sup>, Sultan M. Kunakkuzin<sup>4</sup>, Alina D. Mikhailova<sup>5</sup>, Anastasiya V. Konova<sup>6</sup>, Anna O. Dasko<sup>4</sup>, Gulmesh A. Valeeva<sup>4</sup>, Olga S. Ispiryayn<sup>7</sup>, Diana A. Sverchkova<sup>8</sup>, Karina N. Keller<sup>8</sup>, Alisa E. Dovgiy<sup>8</sup>**

<sup>1</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

<sup>3</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>4</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>5</sup> Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

<sup>6</sup> Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russian Federation

<sup>7</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

## Phentermine and Topiramate: Monotherapy and Their Combination Efficacy in the Treatment of Children and Adults with Obesity

*The obesity prevalence in children has increased dramatically over the past four decades and has epidemic nature. Lifestyle correction in majority of obese children and adolescents leads only to slight success in reducing body weight (that usually restores to initial level). The increasing availability of pharmacotherapeutic agents approved by Food and Drug Administration (FDA) for body weight reduction in children provides physicians with new and effective tools for obesity management. Phentermine/topiramate is a combination medication (with once-a-day administration, controlled release) that has been recently approved by the FDA for pediatric obesity therapy. Its efficacy is significantly higher compared to orlistat and phentermine (in monotherapy), two other FDA-approved drugs for this age group. The aim of this review is to analyze the literature on the topic of phentermine and topiramate mechanism, as well as these drugs safety and efficacy as monotherapy and in combination in children and adolescents with obesity.*

**Keywords:** phentermine, topiramate, phentermine/topiramate, obesity, children, adolescents, pharmacotherapy

**For citation:** Kopylova Ekaterina E., Botsieva Margarita F., Berezovskaya Kristina I., Kunakkuzin Sultan M., Mikhailova Alina D., Konova Anastasiya V., Dasko Anna O., Valeeva Gulmesh A., Ispiryayn Olga S., Sverchkova Diana A., Keller Karina N., Dovgiy Alisa E. Phentermine and Topiramate: Monotherapy and Their Combination Efficacy in the Treatment of Children and Adults with Obesity. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(6):580–587. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2667>

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и eLibrary. Поиск проводился по следующим ключевым словам: «topiramate», «phentermine», «mono therapy», «phentermine/topiramate», «pediatric obesity», «топирамат», «фентермин», «ожирение», «дети», «подростки». В базе данных PubMed по запросу «topiramate AND pediatric obesity» было найдено 43 результата, «phentermine AND pediatric obesity» — 23 результата, «phentermine/topiramate AND pediatric obesity» — 11 результатов. В базе данных eLibrary по комбинации «фентермин», «ожирение», «дети», «подростки» было найдено 84 результата, «топирамат», «ожирение», «дети», «подростки» — 0 результатов, «топирамат», «ожирение» — 10 результатов; «фентермин/топирамат», «ожирение» — 2 результата. Поиск не ограничивался временным интервалом. Авторы независимо друг от друга провели анализ заголовков и аннотаций статей, после чего извлекался полный текст релевантных исследований. В обзор включались клинические и наблюдательные исследования, а также обзоры литературы, посвященные применению фентермина, топирамата и ФЕН/ТПМ у людей, опубликованные на английском и русском языках. Разногласия между авторами разрешались путем консенсуса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Фентермин

Фентермин одобрен FDA для лечения ожирения у подростков в возрасте 16 лет и старше, у которых ИМТ превышает 30 кг/м<sup>2</sup> или 27 кг/м<sup>2</sup> с наличием дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, диабет или гиперлипидемия [14].

Механизм действия фентермина у людей остается недостаточно изученным [15, 16], большинство данных о нем получено на животных или в исследованиях *in vitro* [17, 18]. Фентермин является симпатомиметиком прямого действия, который одновременно увеличивает высвобождение норадреналина из пресинаптических пузырьков в латеральном гипоталамусе и ингибирует его обратный захват [19]. Фентермин также стимулирует высвобождение серотонина и дофамина из нервных окончаний и действует как ингибитор моноаминоксидазы и обратного захвата серотонина [20, 21]. Увеличение концентрации норадреналина в синаптической щели, в свою очередь, стимулирует бета-2-адренорецепторы и подавляет аппетит [19, 22]. В некоторых исследованиях предполагается, что фентермин ингибирует нейропептид Y, сигнальный путь которого является неотъемлемой частью индукции чувства голода, однако точный механизм остается неизвестным [23].

Фентермин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и на 80% выводится с мочой в неизменном виде (неметаболизированным). Фентермин метаболизируется цитохромом P450 (CYP) 3A4/26 и имеет период полураспада 20 ч [17], распределяется во всех тканях, включая головной мозг [24], имеет сходную химическую структуру с амфетамином и, следовательно, потенциально может привести к формированию зависимости [22]. Однако исследования, проведенные с участием взрослых, получавших фентермин для снижения массы тела, не показали, что монотерапия фентермином связана с формированием зависимости [25]. Наиболее распространенными побочными эффектами монотерапии фентермином как у взрослых, так и у детей являются тахикардия, перебои в работе сердца, артериальная гипертензия, беспокойство, головокружение, бессонница, головная боль, сухость во рту и желудочно-кишеч-

ные расстройства [20, 26, 27]. Хотя дофаминергические и серотонинергические эффекты считаются клинически незначимыми, пациентам по-прежнему рекомендуется не применять фентермин в течение 14 дней после приема ингибиторов моноаминоксидазы, а также противопоказано одновременное применение с ингибиторами обратного захвата серотонина [20]. Фентермин противопоказан пациентам с гипертиреозом и нестабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями [25]. Многие протоколы лечения взрослых и детей рекомендуют тщательный мониторинг артериального давления в течение первых 3 мес от начала терапии [26].

### Фентермин в терапии детского ожирения

В период с 1968 по 2017 г. было опубликовано мало исследований по применению фентермина для лечения ожирения у детей. В 2017 г. в ретроспективном исследовании сообщалось об опыте работы одного центра с 25 подростками с ожирением (средний исходный ИМТ — 41,2 ± 6,9), которым был назначен фентермин в дозе 15 мг в день в качестве дополнения к коррекции образа жизни; полученные результаты сравнивались с таковыми в контрольной группе, соответствующей возрасту и не получавшей фармакотерапию [9]. Подростки, принимавшие фентермин, продемонстрировали значительно большее снижение ИМТ на 12-й и 24-й нед по сравнению с контролем (12-я нед: -2,9%; 95% ДИ (-4,5%; -1,4%);  $p < 0,001$ ; 24-я нед: -4,1%; 95% ДИ (-7,1%; -1,0%);  $p = 0,009$ ). На 12-й нед 40% участников в группе фентермина достигли снижения ИМТ более чем на 5% (от исходного значения) по сравнению с только 9% участников в группе контроля; к 24-й нед 64% в группе фентермина против 21% в группе контроля достигли снижения ИМТ ≥ 5% (от исходного значения). За период исследования существенных различий в артериальном давлении между группами выявлено не было. Во все три момента времени у пациентов в группе фентермина наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений, которое было значительно больше, чем у пациентов контрольной группы [9]. Несмотря на внутренние ограничения, связанные с ретроспективным дизайном и небольшой выборкой, это было первое исследование в 2000-х гг., в котором подчеркивалась польза фентермина в сочетании с интенсивной коррекцией образа жизни для снижения массы у педиатрических пациентов. Результаты исследования показали, что монотерапия фентермином была безопасной и эффективной в достижении клинически значимого снижения массы тела у пациентов с тяжелым ожирением.

В недавнем одноцентровом ретроспективном анализе сообщалось о 30 подростках с ожирением (средний возраст — 15,6 ± 1,9 года; средний ИМТ — 37,7 ± 6,3 кг/м<sup>2</sup>), получавших монотерапию фентермином в дозах от 8 до 37,5 мг в течение периода от 0,5 до 24 мес (среднее значение за 10 мес). 21 из 30 (70%) пациентов достиг снижения %ИМТр95 по меньшей мере на 5% в течение средней продолжительности лечения, составлявшей 10 мес. У 6 участников (20%) развились побочные эффекты, включая возбуждение, нарушения сна, повышение кровяного давления, беспокойство, светобоязнь, боль в животе и обезвоживание [27]. Хотя исследований, изучающих применение монотерапии фентермином в педиатрической популяции, явно недостаточно, эти два ретроспективных исследования подтверждают перспективы его применения в качестве дополнения к коррекции образа жизни. В отличие от снижения массы тела, отмечаемого только при изменении

образа жизни, которое редко достигает клинической значимости (определяется как снижение массы или ИМТ на  $\geq 5\%$ ) [28, 29], монотерапия фентермином в этих наблюдениях приводила к клинически значимому снижению ИМТ. Однако качество вышеописанных доказательств остается низким из-за ретроспективного характера исследований.

### Топирамат

Топирамат, хорошо зарекомендовавший себя противозлептический препарат второго поколения, был впервые одобрен FDA для лечения детской эпилепсии в 1996 г. и для профилактики мигрени у детей — в 2014 г. [30]. В настоящее время он показан в качестве стартовой монотерапии или дополнительной терапии пациентам старше 2 лет с парциальными или первично-генерализованными тонико-клоническими судорогами, связанными с синдромом Леннокса – Гасто, и пациентам старше 12 лет для профилактики мигрени [31]. Снижение массы тела и подавление аппетита являются известными эффектами монотерапии топираматом в педиатрических когортах [32], что привело к исследованиям его эффективности в качестве фармакотерапевтического средства для лечения ожирения. Топирамат не является фармакотерапевтическим средством от ожирения, одобренным FDA, хотя специалисты в области терапии детского ожирения продолжают использовать его [21].

Топирамат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и частично выводится с мочой, при этом пиковые уровни в плазме крови достигаются через 3 ч после приема внутрь [24]. Период полувыведения составляет 25 ч. Биодоступность превышает 80% после приема внутрь и существенно не зависит от приема пищи [24]. Топирамат может вызывать побочные эффекты со стороны центральной и периферической нервной системы, такие как парестезии, затуманенное зрение, покраснение склер, светобоязнь, усталость, сонливость, депрессия, а также нарушение когнитивных функций и концентрации внимания [33]. Наиболее распространенные побочные эффекты топирамата, связанные с лечением ожирения, зависят от дозы и включают парестезию/гипестезию, нарушение вкуса, психомоторные нарушения / трудности с концентрацией внимания / ухудшение памяти, анорексию, нервозность, нарушение зрения, сухость во рту, нарушение настроения, запор/диспепсию/тошноту / боль в животе / диарею, головокружение, боль в спине, бессоницу, инфекцию верхних дыхательных путей и мигрень [34]. Лечение топираматом взрослого населения с ожирением не вызывало каких-либо серьезных побочных явлений [27, 35]. Применение препарата противопоказано при беременности, так как связано с повышенным риском врожденных дефектов развития ротоглотки, сердца и мочеполовой системы [36–38]. Кроме того, топирамат может снижать эстрогенный компонент оральных контрацептивов, поэтому женщинам репродуктивного возраста необходимо соблюдать меры предосторожности.

### Топирамат в терапии детского ожирения

В литературе содержатся сообщения о способствующем снижению массы тела эффекте топирамата в педиатрических группах — как с ожирением, так и без него. Y. Mikaeloff и соавт. опубликовали результаты проспективного исследования, включавшего 207 пациентов с эпилепсией без ожирения (средний возраст — 6,5 лет), получавших топирамат (начальная доза — 4,7 мг/кг/сут) для контроля приступов [39]. Наблюдение за пациентами

продолжалось в среднем 5,6 мес. У 12% пациентов развилась анорексия, 10% сообщили о снижении аппетита и 7% — о снижении массы тела за период исследования. Другие побочные эффекты включали сонливость (10,5%), усталость (8,5%) и гиперактивность (7,5%) [30]. Аналогичным образом, в 2005 г. P. Winner и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование топирамата для профилактики мигрени у 162 пациентов без ожирения в возрасте от 6 до 15 лет. Авторы выявили снижение массы тела у трети участников исследования, получавших топирамат, по сравнению с группой плацебо [40]. M. Shapiro и соавт. провели ретроспективное исследование, включавшее 47 детей и подростков без ожирения, получавших топирамат или зонисамид для лечения психических заболеваний. По результатам исследования авторы сообщили о среднем снижении ИМТ на 6,1 ( $n = 47$ ), несмотря на одновременное применение антипсихотических препаратов, многие из которых, как известно, вызывают увеличение массы тела [33].

Таким образом, у пациентов подросткового возраста, получавших монотерапию топираматом как для контроля приступов эпилепсии, так и для профилактики мигрени, наблюдаются постоянное подавление аппетита и последующее снижение массы тела, аналогично тому, что было описано у взрослых пациентов, получавших топирамат. С учетом этих данных клинические исследования были направлены на изучение топирамата в качестве фармакотерапевтического средства при детском ожирении. В 2019 г. A. Consoli и соавт. провели 8-недельное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование топирамата (50–200 мг/сут) у 62 человек (как молодых, так и взрослых, средний возраст — 24 года) с синдромом Прадера – Вилли [41]. Хотя в группе, получавшей топирамат, не наблюдалось значимого снижения среднего ИМТ по сравнению с плацебо, отмечалось значительное улучшение показателей по опроснику гиперфагии Дайкенса среди пациентов, получавших топирамат, по сравнению с контрольной группой [41].

В 2015 г. С.К. Fox и соавт. провели ретроспективное исследование, включавшее 28 молодых людей с ожирением (средний исходный ИМТ —  $46,2 \pm 10,3$  кг/м<sup>2</sup>), которые получали топирамат (от 25 до 125 мг ежедневно) в течение 6 мес в дополнение к коррекции образа жизни. На 12-й нед наблюдалось снижение ИМТ на 2,5% с дополнительным снижением к 24-й нед на 2,4% ( $p < 0,001$ ) [30]. В 2016 г. этими же авторами было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование белковых заменителей пищи с последующим применением топирамата и сравнением с плацебо для лечения подростков с ожирением ( $n = 21$ ) [42]. Пациенты первично прошли 4-недельную терапию белковыми заменителями пищи, а затем приступили к 24-недельной терапии топираматом в дозе 75 мг в день или плацебо. Не было выявлено существенных различий в среднем изменении ИМТ между топираматом и плацебо на 24-й нед по сравнению с исходным уровнем. Необходимо отметить, что все три исследования характеризуются небольшой выборкой для определения эффективности топирамата по сравнению с плацебо.

### Фентермин/топирамат

Учитывая эффективность монотерапии фентермином и топираматом для лечения ожирения, был разработан комбинированный препарат для приема один раз в день, который позволяет применять оба действующих вещества в более низких дозах и характеризуется

улучшенным профилем безопасности и эффективности [43]. Эта комбинация обеспечивает немедленное высвобождение фентермина для снижения аппетита в начале дня и пролонгированное высвобождение топирамата для снижения аппетита в конце дня [44, 45]. Комбинированный препарат ФЕН/ТПМ с пролонгированным высвобождением в настоящее время одобрен FDA в следующих дозах для снижения массы тела как у взрослых, так и у детей: 3,75 мг/23 мг, 7,5 мг/46 мг и 15 мг/92 мг [46].

### **Фентермин/топирамат в качестве комбинированной терапии при лечении ожирения в педиатрии**

A.S. Kelly и соавт. провели 56-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование ФЕН/ТПМ совместно с коррекцией образа жизни у подростков с ожирением [47]. Пациенты (средний возраст — 14,0 ± 1,4 года, средний ИМТ — 37,8 ± 7,1 кг/м<sup>2</sup>) были распределены в следующие группы: 1) плацебо (*n* = 56); 2) ФЕН/ТПМ 7,5 мг/46 мг (*n* = 54); 3) ФЕН/ТПМ 15 мг/92 мг (*n* = 113). Первичной конечной точкой было среднее процентное изменение ИМТ с момента рандомизации до 56-й нед. На 56-й нед (по сравнению с исходным уровнем) наблюдалось снижение ИМТ — на 10,4% в группе 3, на 8,1% в группе 2 и незначительное — на 0,2% — в группе плацебо (*p* < 0,001). Наблюдалось статистически значимое снижение уровня триглицеридов (на 21%) и повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (на 10%) по сравнению с плацебо в обеих группах лечения. В исследовании сообщалось о трех серьезных нежелательных явлениях (камни в желчных протоках, депрессия и суицидальные мысли) у двух участников, которые были рандомизированы в группу 3.

### **Побочные явления**

Частыми побочными явлениями в клинических испытаниях ФЕН/ТПМ были парестезия, головокружение, дисгевзия, бессонница, запор, тахикардия и сухость во рту. Побочные явления, как правило, зависели от дозы и имеют легкую или умеренную степень тяжести. Сообщалось о небольшом количестве серьезных побочных явлений, в основном классифицированных как сердечно-сосудистые. Противопоказания к применению ФЕН/ТПМ сопоставимы с противопоказаниями к индивидуальной терапии фентермином и топираматом. Прием этого препарата не следует резко прекращать, так как существует повышенный риск возникновения судорог. Как и при монотерапии топираматом, существует тератогенный риск; таким образом, пациенты детородного возраста должны быть проинформированы о возможных врожденных дефектах, и им настоятельно рекомендуется использовать противозачаточные средства [46].

### **Рекомендации по назначению**

Учитывая увеличение числа фармакотерапевтических средств для лечения ожирения, необходимо учитывать их доступность и стоимость во всех когортах и социальных слоях [48]. Частота назначения фармакотерапии ожирения у детей остается недостаточной изученной. В 2021 г. было опубликовано исследование Реестра оценки массы тела у детей с ожирением (POWER) в Соединенных Штатах о практике назначения лекарств в рамках 30 педиатрических программ по снижению массы [13]. Согласно этим данным, в 2017 г.

53% программ предлагали фармакотерапию ожирения, что на 19% больше по сравнению с показателями назначения лекарств в рамках тех же программ в 2014 г. В 2014 г. метформин считался наиболее часто используемым препаратом, но к 2017 г. топирамат поднялся на первое место. Наибольшее увеличение использования с течением времени, о котором сообщалось, наблюдалось при монотерапии топираматом и фентермином.

В настоящее время не существует универсальных рекомендаций по дозированию и мониторингу фармакотерапии ожирения в педиатрической популяции [13]. Фентермин доступен в таблетках или капсулах по 8, 15, 30 и 37,5 мг. Многие врачи предпочитают начинать с более низких доз (8 или 15 мг в день) и контролировать реакцию, чтобы определить необходимость титрования до более высокой дозы [49]. Многие педиатрические программы по снижению массы предполагают мониторинг динамики артериального давления и частоты сердечных сокращений в течение первых 3 мес, а также оценку динамики ИМТ каждые 1–3 мес для оценки эффективности лечения [50, 51]. Дозу топирамата постепенно повышают в течение 4–8 нед в соответствии со стандартной практикой, изложенной в рекомендациях по детской эпилептологии. Часто пациенту назначают 25 мг на ночь, увеличивая дозу на 25 мг каждую неделю, пока не будет достигнута целевая доза от 75 до 100 мг, при этом последовательно оцениваются переносимость и эффективность [24, 39]. Как правило, для лечения ожирения у детей устанавливается максимальная доза в 200 мг в день. Хотя стандартных правил прекращения фармакотерапии ожирения не существует, если ИМТ продолжает увеличиваться или пациент испытывает неблагоприятные побочные явления, большинство врачей переходят к альтернативному лечению. Применение комбинированного препарата рекомендуется прекратить при отсутствии ответа на терапию в течение 12 нед [47]. Максимальный исследованный промежуток приема комбинированного препарата у подростков составил 56 нед [47].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Ожирение у детей является многофакторным, сложным хроническим заболеванием, которое требует комбинированного лечения. Растущая доступность одобренных FDA фармакотерапевтических средств для снижения массы тела у детей предоставляет врачам новые и эффективные инструменты для лечения этого сложного заболевания. В то время как монотерапия фентермином или топираматом доступна уже несколько десятилетий, ФЕН/ТПМ — это комбинированный препарат с контролируемым высвобождением, назначаемый один раз в день, который недавно был одобрен FDA для терапии ожирения у детей. Эффективность ФЕН/ТПМ достоверно выше по сравнению с монотерапией орлистатом и фентермином, двумя другими препаратами, одобренными FDA в этой возрастной группе [45]. Учитывая большую неоднородность реакций, отмечаемых при лечении ожирения, наличие нескольких доступных препаратов позволяет врачам применять персонализированный подход и назначать наиболее эффективный и доступный препарат.

Несмотря на растущий интерес к фармакотерапии ожирения в педиатрии, фактические данные остаются ограниченными и, как правило, низкого качества. Существует необходимость в разработке и проведении надежных контролируемых исследований для дальнейшего изучения безопасности и эффективности этих препаратов в педиатрической популяции как в качестве

монотерапии, так и в виде комбинации. Отсутствие высококачественных фактических данных приводит к постоянному снижению показателей назначения препаратов, несмотря на рекомендацию использования в качестве лечения первой линии [13]. Невзирая на то, что данные об эффективности доступной фармакотерапии ожирения являются многообещающими, врачи по-прежнему демонстрируют нежелание назначать эти препараты, что наиболее часто связано с отсутствием достоверных сведений о безопасности их применения в педиатрической популяции. Этим препятствиям необходимо противодействовать, предоставляя врачам соответствующую информацию об эффективности и безопасности применения указанных препаратов у детей.

#### **ВКЛАД АВТОРОВ**

Е.Е. Копылова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

М.Ф. Боциева — участие в редактировании рукописи, разработка дизайна исследования.

К.И. Березовская — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

С.М. Кунаккузин — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

А.О. Дасько — разработка дизайна исследования, сбор данных.

Г.А. Валеева — редактирование рукописи, участие в написании рукописи, оформление списка литературы.

А.Д. Михайлова — разработка дизайна исследования, сбор данных.

А.В. Конова — участие в редактировании рукописи, анализ полученных данных.

Д.А. Сверчкова — анализ и статистическая обработка данных.

К.Н. Келлер — сбор и проведение анализа данных, участие в редактировании рукописи.

А.Е. Довгий — оформление списка литературы, участие в написании рукописи.

#### **AUTHORS' CONTRIBUTION**

Ekaterina E. Kopylova — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing, final version approval for publication.

Margarita F. Botsieva — manuscript editing, study design.

Kristina I. Berezovskaya — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing, reference list preparation.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Ogden CL, Fryar CD, Martin CB, et al. Trends in obesity prevalence by race and Hispanic origin — 1999–2000 to 2017–2018. *JAMA*. 2020;324(12):1208–1210. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.14590>
2. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес // *Всемирная организация здравоохранения*: официальный сайт. [WHO. Obesity and overweight. In: *World Health Organization*: Official website. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#>. Ссылка активна на 12.12.2023.
3. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 5. — С. 67–83. —

Sultan M. Kunakkuzin — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing, reference list preparation.

Anna O. Dasko — study design, data collection.

Gulmesh A. Valeeva — manuscript editing, manuscript writing, reference list preparation.

Alina D. Mikhailova — study design, data collection.

Anastasiya V. Konova — manuscript editing, obtained data analysis.

Diana A. Sverchkova — data analysis and statistical processing.

Karina N. Keller — data collection and analysis, manuscript editing.

Alisa E. Dovgiy — reference list preparation, manuscript writing.

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Отсутствует.

#### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

#### **РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### **DISCLOSURE OF INTEREST**

Not declared.

#### **ORCID**

**Е.Е. Копылова**

<https://orcid.org/0009-0008-6199-7699>

**М.Ф. Боциева**

<https://orcid.org/0009-0004-8641-2571>

**К.И. Березовская**

<https://orcid.org/0009-0008-9501-2595>

**С.М. Кунаккузин**

<https://orcid.org/0000-0003-4248-4368>

**А.Д. Михайлова**

<https://orcid.org/0009-0002-3498-985X>

**А.В. Конова**

<https://orcid.org/0009-0003-4956-5192>

**А.О. Дасько**

<https://orcid.org/0009-0004-2144-1830>

**Г.А. Валеева**

<https://orcid.org/0009-0003-5795-1296>

**О.С. Испирьян**

<https://orcid.org/0009-0005-5193-5732>

**Д.А. Сверчкова**

<https://orcid.org/0009-0005-5137-8008>

**К.Н. Келлер**

<https://orcid.org/0009-0005-9215-0501>

**А.Е. Довгий**

<https://orcid.org/0009-0002-2581-0889>

doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802> [Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV, et al. Clinical guidelines “Obesity in children”. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>]

4. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период) // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т.виде17. — № 2.с.— С. 126–135. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135> [Gritsinskaya VL, Novikova VP, Khavkin AI. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical*

- Practice in Pediatrics*. 2022;17(2):126–135. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135>
5. Шикалева А.А., Шулаев А.В., Шайдуллина М.Р. К вопросу ожирения среди детей: детское ожирение как медико-социальная проблема // *Российский педиатрический журнал*. — 2022. — Т. 3. — № 1. — С. 350. [Shikaleva AA, Shulaev AV, Shaydullina MR. Obesity issues among children: childhood obesity as a medical and social problem. *Rossiiskij pediatrieskij zurnal = Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):350. (In Russ.)]
6. Мильнер Е.Б., Евдокимова Н.В., Новикова В.П. и др. Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 5. — С. 83–89. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-83-89> [Milner EB, Evdokimova NV, Novikova VP, et al. Cardiovascular risks of adolescent obesity. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(5):83–89. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-83-89>]
7. Hampf SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. doi: <https://doi.org/10.1542/PEDS.2022-060640>
8. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. In: *U.S. Food & Drugs Administration*: Official website. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf>. Accessed on December 12, 2023.
9. Ryder JR, Kaizer A, Rudser KD, et al. Effect of phentermine on weight reduction in a pediatric weight management clinic. *Int J Obes*. 2017;41(1):90–93. doi: <https://doi.org/10.1038/IJO.2016.185>
10. Dhillon S. Phentermine/topiramate: pediatric first approval. *Paediatr Drugs*. 2022;24(6):715–720. doi: <https://doi.org/10.1007/S40272-022-00532-Z>
11. FDA. Qsymbia: highlights of prescribing information. In: *U.S. Food & Drugs Administration*: Official website. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022580>. Accessed on December 12, 2023.
12. Введенская И.П. Патофизиологическая коррекция двигательного стереотипа у молодых лиц с нарушением осанки, плоскостопием и ожирением средствами физической терапии // *International Journal of Medicine and Psychology*. — 2022. — Т. 5. — № 6. — С. 103–108. [Vvedenskaya IP. Pathophysiological correction of motor stereotype in young people with impaired posture, flat feet and obesity by means of physical therapy. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2022;5(6):103–108. (In Russ.)]
13. Borzutzky C, King E, Fox CK, et al. Trends in prescribing anti-obesity pharmacotherapy for paediatric weight management: data from the POWER Work Group. *Pediatr Obes*. 2021;16(1):e12701. doi: <https://doi.org/10.1111/IJPO.12701>
14. Алиева В.А. Современные лекарственные препараты в лечении ожирения // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2020. — Т. 29. — № 4. — С. 61–66. — doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-61-66> [Aliyeva VA. Current pharmacotherapy for obesity. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(4):61–66. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-61-66>]
15. Бибик Е.Ю., Шипилова Н.В., Тильченко Д.А. и др. Эффективность и безопасность средств фармакотерапии алиментарного ожирения на современном этапе (обзор литературы) // *Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова*. — 2019. — Т. 17. — № 1. — С. 77–85. [Bibik EYu, Shipilova NV, Ilchenko DA, et al. Efficacy and safety of pharmacotherapy of alimentary obesity at the present stage (literature review). *Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov*. 2019;17(1):77–85. (In Russ.)]
16. Camilleri M, Acosta A. Combination Therapies for Obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(8):390–394. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2018.0075>
17. Lim S, Rogers LK, Tessler O, et al. Phentermine: a systematic review for plastic and reconstructive surgeons. *Ann Plast Surg*. 2018;81(4):508. doi: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001478>
18. Go RE, Hwang KA, Kim SH, et al. Effects of anti-obesity drugs, phentermine and mahuang, on the behavioral patterns in Sprague-Dawley rat model. *Lab Anim Res*. 2014;30(2):73. doi: <https://doi.org/10.5625/LAR.2014.30.2.73>
19. Klein S, Romijn JA. Obesity. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier; 2016. pp. 1633–1659. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29738-7.00036-8>
20. Murali S. Knowledge gaps in long-term phentermine use: making the case for maintenance. *Obesity*. 2019;27(8):1219. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22516>
21. Lei XG, Ruan JQ, Lai C, et al. Efficacy and safety of phentermine/topiramate in adults with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity*. 2021;29(6):985–994. doi: <https://doi.org/10.1002/OBY.23152>
22. Phentermine: an appetite-suppressant amphetamine classified as a narcotic in France (Regulation). *Prescrire Int*. 2012;21(130):209.
23. Sehnert KW. Development of phentermine, an appetite-control drug. *Clin Med*. 1963;70:400–403.
24. Khalil NY, AlRabiah HK, Rashoud SS, et al. Topiramate: comprehensive profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2019;44:333–378. doi: <https://doi.org/10.1016/BS.PODRM.2018.11.005>
25. Hendricks EJ, Srisurapanont M, Schmidt SL, et al. Addiction potential of phentermine prescribed during long-term treatment of obesity. *Int J Obes*. 2014;38(2):292–298. doi: <https://doi.org/10.1038/IJO.2013.74>
26. Lewis KH, Fischer H, Ard J, et al. Safety and effectiveness of longer-term phentermine use: clinical outcomes from an electronic health record cohort. *Obesity*. 2019;27(4):591–602. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.2243>
27. Ali Ibrahim Al, Mendoza B, Stanford FC, Malhotra S. Real-world experience of the efficacy and safety of phentermine use in adolescents: a case series. *Child Obes*. 2023;19(8):535–540. doi: <https://doi.org/10.1089/CHI.2022.0147>
28. Tahrani AA, Morton J. Benefits of weight loss of 10% or more in patients with overweight or obesity: a review. *Obesity*. 2022;30(4):802–840. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23371>
29. Horn DB, Almandoz JP, Look M. What is clinically relevant weight loss for your patients and how can it be achieved? A narrative review. *Postgrad Med*. 2022;134(4):359–375. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2051366>
30. Fox CK, Marlatt KL, Rudser KD, Kelly AS. Topiramate for weight reduction in adolescents with severe obesity. *Clin Pediatr*. 2015;54(1):19–24. doi: <https://doi.org/10.1177/0009922814542481>
31. Шаймарданова Р.М., Гамирова Р.Г. Долгосрочная эффективность и безопасность противосудорожных средств у детей и взрослых // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2021. — Т. 19. — № 2. — С. 221–228. — doi: <https://doi.org/10.17816/RCF192221-228> [Shaimardanova RM, Gamirova RG. Long-term efficacy and safety of antiepileptic drugs in children and adults. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2021;19(2):221–228. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/RCF192221-228>]
32. Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Ермоленко Н.А., Мухин К.Ю. Диагностика и возрастная эволюция синдрома Леннокса–Гасто. Ведение пациентов в разных возрастных периодах // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. — 2022. — Т. 14. — № 3. — С. 276–293. — doi: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124> [Belousova ED, Burd SG, Ermolenko NA, Mukhin KYu. Diagnostics and age-related evolution of Lennox–Gastaut syndrome. Management in diverse patient age periods. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2022;14(3):276–293. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124>]
33. Shapiro M, Reid A, Olsen B, et al. Topiramate, zonisamide and weight loss in children and adolescents prescribed psychiatric medications: a medical record review. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(1):56–68. doi: <https://doi.org/10.1177/0091217415621266>
34. Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? // *Проблемы Эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 4. — С. 270–276. [Troshina EA, Ershova EV. Pharmacotherapy of obesity: what's new? *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):270–276. (In Russ).]
35. Sweeting AN, Tabet E, Catterson ID, et al. Management of obesity and cardiometabolic risk – role of phentermine/extended release topiramate. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:35–44. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S38979>
36. Rafi SK, Goering JP, Olm-Shipman AJ, et al. Anti-epileptic drug topiramate upregulates TGFβ1 and SOX9 expression in primary embryonic palatal mesenchyme cells: implications for teratogenicity. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246989. doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0246989>

37. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(5):405.e1–405.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.07.00>
38. Mines D, Tennis P, Curkendall SM, et al. Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(10):1017–1025. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.3612>
39. Mikaeloff Y, De Saint-Martin A, Mancini J, et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* 2003;53(3):225–232. doi: [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(03\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(03)00028-7)
40. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2005;45(10):1304–1312. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1526-4610.2005.00262.X>
41. Consoli A, Çabal Berthoumieu S, Raffin M, et al. Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome: TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):274. doi: <https://doi.org/10.1038/S41398-019-0597-0>
42. Fox CK, Kaizer AM, Rudser KD, et al. Meal replacements followed by topiramate for the treatment of adolescent severe obesity: a pilot randomized controlled trial. *Obesity.* 2016;24(12):2553–2561. doi: <https://doi.org/10.1002/OBY.21633>
43. Проскурина И.А., Горская Т.Е., Горячев Д.В. Планирование программы клинических исследований препаратов для лечения ожирения // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. — 2023. — doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-452> [Proskurina IA, Gorskaya TE, Goryachev DV. Planning of Clinical Trial Programmes for Medicines for the Treatment of Obesity. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2023. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-452>]
44. Bays H. Phentermine, topiramate and their combination for the treatment of adiposopathy ('sick fat') and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(12):1777–1801. doi: <https://doi.org/10.1586/ERC.10.125>
45. Шабутдинова О.Р., Даутов А.Р., Самков А.А. и др. Семаглутид — эффективность в снижении веса и побочные эффекты при применении по данным исследований SUSTAIN, PIONEER, STEP // Проблемы Эндокринологии. — 2023. — Т. 69. — № 3. — С. 68–82. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl13197> [Shabutdinova OR, Dautov AR, Samkov AA, et al. Semaglutide — effectiveness in weight loss and side effects when used according to studies by SUSTAIN, PIONEER, STEP. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(3):68–82. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl13197>]
46. Kiortsis DN. A review of the metabolic effects of controlled-release phentermine/topiramate. *Hormones.* 2013;12(4):507–516. doi: <https://doi.org/10.14310/HORM.2002.1438>
47. Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, et al. Phentermine/topiramate for the treatment of adolescent obesity. *NEJM Evidence.* 2022;1(6):1–11. doi: <https://doi.org/10.1056/EVIDO2200014>
48. Li J, Reaven NL, Funk SE, et al. 4-year cost trajectories in real-world patients matched to the metabolic profiles of trial subjects before/after treatment with phentermine-topiramate. *Drugs Real World Outcomes.* 2015;2(2):143–151. doi: <https://doi.org/10.1007/S40801-015-0021-X>
49. Fox CK, Kelly AS. Pharmacotherapy for severe obesity in children. *Clin Pediatr.* 2015;54(13):1302. doi: <https://doi.org/10.1177/0009922815580407>
50. Nicolucci A, Maffei C. The adolescent with obesity: what perspectives for treatment? *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/S13052-022-01205-W>
51. Raman V, Gupta A, Ashraf AP, et al. Pharmacologic weight management in the era of adolescent obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):2716–2728. doi: <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAC418>

Статья поступила: 21.09.2023, принята к печати: 18.12.2023  
The article was submitted 21.09.2023, accepted for publication 18.12.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Копылова Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Kopylova, MD]; адрес:** 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20 Delegatskaya Str., build 1, Moscow, 127473, Russian Federation];

**телефон:** +7 (980) 294-55-55; **e-mail:** vkomissiya@inbox.ru

**Боциева Маргарита Фидаровна [Margarita F. Botsieva, MD]; e-mail:** margo.botsieva@yandex.ru

**Березовская Кристина Игоревна [Kristina I. Berezovskaya, MD]; e-mail:** Kristinkagim@gmail.com

**Кунаккузин Султан Маратович [Sultan M. Kunakkuzin, MD]; e-mail:** sultan.kunakkuzin@mail.ru

**Михайлова Алина Дмитриевна [Alina D. Mikhailova, MD]; e-mail:** alinamihailova@icloud.com

**Копова Анастасия Викторовна [Anastasiya V. Konova, MD]; e-mail:** kamenskikh.97@yandex.ru

**Дасько Анна Олеговна, студентка [Anna O. Dasko, student]; e-mail:** daskoanna84@gmail.com

**Валеева Гульемеш Аглямевна, студентка [Gul'emesh A. Valeeva, student]; e-mail:** valeeva.gulya15@mail.ru

**Испирьян Ольга Сергеевна, студентка [Olga S. Ispiryanyan, student]; e-mail:** Olya-isp@mail.ru

**Сверчкова Диана Анатольевна, студентка [Diana A. Sverchkova, student]; e-mail:** sverchkova.diana@bk.ru

**Келлер Карина Николаевна, студентка [Karina N. Keller, student]; e-mail:** keller.karina2014@yandex.ru

**Довгий Алиса Евгеньевна, студентка [Alisa E. Dovgiy, student]; e-mail:** alisadovgiy@mail.ru