

Фармакологические стратегии модуляции аппетита при расстройствах пищевого поведения: нарративный обзор литературы

Pharmacological strategies for appetite modulation in eating disorders: a narrative review

doi: 10.17816/CP6150

Обзор

**Mikhail Popov, Olga Lepik, Vladimir Kozlovskii,
Yuri Popov**

*V.M. Bekhterev National Medical Research Center for
Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia*

**Михаил Попов, Ольга Лепик,
Владимир Козловский, Юрий Попов**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

ABSTRACT

BACKGROUND: A substantial increase in the prevalence of eating disorders has been noticed over the past decades. Priority in the treatment of eating disorders is justifiably given to psychosocial interventions. However, it is also well known that centrally acting drugs can significantly affect appetite and food consumption.

AIM: To narratively review the available neurobiological data on the mechanisms of central regulation of eating behavior as a rationale to summarize pharmacological strategies for appetite modulation in eating disorders.

METHODS: The authors have carried out a narrative review of scientific papers published from January 2013 to March 2023 in the PubMed and Web of Science electronic databases. Studies were considered eligible if they included data on the neurobiological mechanisms of appetite regulation or the results of clinical trials of centrally acting drugs in eating disorders. Relevant studies were included regardless of their design. Descriptive analysis was used to summarize the obtained data.

RESULTS: The review included 51 studies. The available neurobiological and clinical data allowed us to identify the following pharmacological strategies for appetite modulation in eating disorders: serotonergic, catecholaminergic, amino acidergic and peptidergic. However, implementation of these data into clinical practice difficult due to an insufficient number of good-quality studies, which is particularly relevant for adolescents as there is a research gap in this population.

CONCLUSION: The progress in neurobiological understanding of the mechanisms of central regulation of appetite opens opportunities for new pharmacotherapeutic approaches aimed at changing the patterns of eating behavior. Obviously, treatment of eating disorders is a much broader problem and cannot be reduced to the correction of eating patterns. Nevertheless, at certain stages of treatment, drug-induced modulation of appetite can play an important role among multi-targeted biological and psychosocial interventions. Translation of neurobiological data into clinical practice requires a large number of clinical studies to confirm the long-term efficacy and safety of pharmacotherapeutic approaches and to develop personalized algorithms for the treatment of various forms of eating disorders in different age groups.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: На протяжении последних десятилетий наблюдается значительный рост частоты расстройств пищевого поведения. При лечении расстройств пищевого поведения приоритет обоснованно отдается психосоциальным интервенциям. Вместе с тем хорошо известно, что лекарственные препараты центрального действия способны оказывать существенное влияние на аппетит и потребление пищи.

ЦЕЛЬ: Цель данного обзора — проанализировать и обобщить имеющиеся нейробиологические данные о механизмах центральной регуляции пищевого поведения для обоснования фармакологических стратегий модуляции аппетита при расстройствах пищевого поведения.

МЕТОДЫ: Авторами выполнен нарративный обзор научной литературы, опубликованной за период с января 2013 по март 2023 года в электронных базах данных PubMed и Web of Science. Исследования считались приемлемыми, если они включали данные о нейробиологических механизмах регуляции аппетита, а также результаты клинических исследований препаратов центрального действия при расстройствах пищевого поведения. Релевантные исследования включались в обзор независимо от их дизайна. Для обобщения полученной информации использовался описательный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В обзор включено 51 исследование. Анализ имеющихся нейробиологических и клинических данных позволил обосновать следующие фармакологические стратегии модуляции аппетита при расстройствах пищевого поведения: серотонинергическая, катехоламинергическая, аминокислотергическая и пептидергическая. Однако недостаточное количество клинических исследований с высоким уровнем доказательности затрудняет внедрение полученных данных в клиническую практику, что особенно актуально для подросткового возраста ввиду практически полного отсутствия рандомизированных контролируемых исследований в этой возрастной популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Прогресс в нейробиологическом понимании механизмов центральной регуляции аппетита открывает перспективу разработки новых фармакотерапевтических подходов, направленных на изменение паттернов пищевого поведения. Лечение расстройств пищевого поведения, безусловно, представляет собой гораздо более широкую проблему, не сводимую исключительно к коррекции объема потребляемой пищи. Тем не менее на определенных этапах лечения фармакогенная модуляция аппетита может играть важную роль в ряду комплексных биологических и психосоциальных интервенций. Трансляция нейробиологических данных в клиническую практику требует проведения большого числа клинических исследований для подтверждения долгосрочной эффективности и безопасности фармакотерапевтических подходов и разработки персонализированных алгоритмов лечения различных вариантов расстройств пищевого поведения в разных возрастных популяциях.

Keywords: *eating disorders; anorexia nervosa; bulimia nervosa; binge-eating disorder; appetite regulation; pharmacotherapy; adolescence*

Ключевые слова: *расстройства пищевого поведения; нервная анорексия; нервная булимия; компульсивное переедание; регуляция аппетита; фармакотерапия; подростковый возраст*

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства пищевого поведения (РПП) в последнее время все чаще оказываются в фокусе внимания исследователей, что обусловлено ростом их распространенности в разных возрастных популяциях

и существенным вкладом в глобальное бремя болезней [1]. Выделяют три основных типа РПП: нервная анорексия, нервная булимия и компульсивное переедание, а также различные атипичные и неуточненные варианты [2].

Нервная анорексия характеризуется серьезным дефицитом массы тела веса, сопровождающимся интенсивным страхом набрать вес, строгой и ограничительной диетой и очищающим поведением (самоиндуцируемая рвота, злоупотребление слабительными, использование мочегонных средств и т. д.) [3]. Этот тип РПП сопровождается наиболее высокой летальностью среди психических расстройств [2]. Нервная булимия характеризуется повторяющимися эпизодами переедания; за каждым эпизодом следуют действия, направленные на компенсацию избыточного потребления пищи и предотвращение увеличения веса (вызывание рвоты, прием слабительных, диета в течение длительного времени, чрезмерные занятия физическими упражнениями) [3]. Компульсивное переедание сопровождается повторяющимися эпизодами употребления большого количества пищи в сочетании с чувством потери контроля над этим процессом [3]. За этими эпизодами часто следуют стыд, отвращение или депрессивные мысли, но в отличие от нервной булимии, действия, направленные на предотвращение набора массы тела, как правило, отсутствуют [3].

В лечении РПП приоритетное значение традиционно придается психосоциальным интервенциям, тогда как фармакотерапии, как правило, отводится второстепенная роль [4, 5]. Между тем хорошо известно, что многие экзогенные вещества могут существенно изменять аппетит и объем потребляемой пищи — как в сторону снижения, так и увеличения [6, 7]. В число этих веществ входят и лекарственные препараты, и психоактивные субстанции (легальные и запрещенные) [8–12]. Например, некоторые вещества, обладающие аддиктивным потенциалом, в частности никотин и психостимуляторы, снижают аппетит [8, 9]. Данный эффект лежит в основе использования производных амфетамина в качестве аноректиков в комплексной терапии ожирения на протяжении уже нескольких десятилетий [10]. Многие антипсихотики, напротив, способствуют повышению аппетита и набору массы тела [11]. Повышение аппетита сопряжено и с употреблением некоторых психоактивных веществ, например, каннабиса [12].

Однако при обилии фармакологических субстанций, потенциально влияющих на аппетит и пищевое

поведение, наблюдается явный дефицит лекарственных средств, официально зарегистрированных для терапии РПП. В Российской Федерации (РФ) лишь один препарат — антидепрессант флуоксетин — разрешен к применению при РПП, а именно при нервной булимии¹. В США для лечения РПП зарегистрирован еще один препарат: лиздексамфетамин [13]. Этот психостимулятор, применяемый для терапии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, недавно получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (*The United States Food and Drug Administration, FDA*) для использования при компульсивном переедании [13]. Помимо двух перечисленных соединений, на фармацевтическом рынке представлен ряд лекарственных препаратов, одобренных для лечения избыточной массы тела [14]. Предположительно эти препараты могут иметь терапевтический потенциал и при РПП.

На сегодняшний день отсутствует консенсус относительно фармакотерапевтических алгоритмов при различных вариантах РПП. Существующие национальные руководства и клинические рекомендации не всегда согласуются между собой [4, 5, 15]. На практике психотропные препараты при РПП часто назначаются для терапии сопутствующих психических нарушений (тревоги, депрессии, obsessions), а также для коррекции нарушенного восприятия образа тела и бредового мышления [15, 16]. При этом возможности препаратов в отношении непосредственного влияния на эндогенные механизмы регуляции аппетита нередко игнорируются. По мнению авторов, в историческом контексте определенный скепсис к фармакотерапевтическим интервенциям был, вероятно, в значительной мере связан с недостаточным пониманием нейробиологических основ формирования РПП. Вместе с тем полученные за последние годы данные экспериментальных и нейрофизиологических исследований существенно расширяют наши представления о нейробиологических механизмах регуляции пищевого поведения.

Исходя из этого, цель настоящего обзора — проанализировать и обобщить имеющиеся нейробиологические данные о механизмах центральной регуляции пищевого поведения для обоснования фармакологических стратегий модуляции аппетита при РПП.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению флуоксетина [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d3561b67-fc74-4378-a169-f1913e60459b.

МЕТОДЫ

Авторами выполнен поиск литературы, опубликованной за период с января 2013 по март 2023 года в электронных базах данных PubMed и Web of Science. Данный временной период был выбран для анализа в связи с растущим на протяжении последнего десятилетия объемом научных исследований в области нейробиологии и терапии РПП, включая инновационные фармакотерапевтические подходы, основанные на перспективных фармакологических стратегиях. Поисковые запросы включали ключевые слова "eating disorders", "anorexia nervosa", "bulimia nervosa", "binge eating disorder", "appetite", "eating behavior", "obesity", "neurobiology", "pharmacotherapy", "pharmacological strategies" и "drug treatment", "antidepressants", "antipsychotics", "psychostimulants". При этом используемые для поиска ключевые слова объединяли две взаимосвязанные области, например, "eating disorders" AND "pharmacotherapy".

Исследования считались приемлемыми, если они включали данные о нейробиологических механизмах регуляции аппетита и пищевого поведения, а также результаты клинических исследований лекарственных препаратов при различных вариантах РПП. Включались исследования, связанные с темой обзора, независимо от их дизайна. Поскольку ряд релевантных исследований был опубликован до 2013 года, их результаты также включались в обзор, если расценивались как важные. Для поиска этих исследований использовались ссылки из более поздних работ, вошедших в обзор. Для обобщения полученной информации использовался описательный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего включено 51 исследование. Из них в период с января 2013 по март 2023 года опубликовано 40 работ, оставшиеся 11 опубликованы ранее.

В данном разделе будут представлены нейробиологические механизмы центральной регуляции пищевого поведения, имеющие отношение к известным фармакодинамическим эффектам лекарственных препаратов. Далее будут обозначены фармакологические стратегии, основанные на направленном влиянии препаратов на нейробиологические звенья, вовлеченные в регуляцию аппетита. Каждая стратегия будет подтверждена результатами клинических исследований соответствующих препаратов при РПП.

В заключение будут приведены данные об альтернативных нейробиологических мишенях, перспективных с точки зрения разработки инновационных подходов к фармакотерапии РПП.

Нейробиологические механизмы регуляции пищевого поведения

В регуляции пищевого поведения принимает участие множество взаимодействующих между собой факторов. Велика роль эндокринной системы (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, половые гормоны), условно-рефлекторных механизмов (вид и запах еды), интэрорецепции (наполненный желудок), изменений биохимического гомеостаза (снижение уровня глюкозы в крови) и т. д. [17]. Подробное обсуждение механизмов регуляции аппетита и пищевого поведения выходит за рамки настоящего обзора. Ниже представлены лишь те из известных на сегодняшний день нейробиологических звеньев, которые имеют отношение к теме данной статьи.

Прием пищи, помимо функции восполнения энергии, сопряжен с процессами вознаграждения и подкрепления. Основными нейроанатомическими структурами, отвечающими за формирование аппетита и мотивации к приему пищи, являются гипоталамус и эндогенная система награды. Увеличение или уменьшение потребления пищи регулируется пептидергическими нейронами, расположенными в дугообразном (аркуатном) ядре гипоталамуса [18]. Выделяют два типа этих нейронов, оказывающие противоположно направленное влияние на аппетит.

Нейроны первого типа (POMC-нейроны) продуцируют полипептид проопиомеланокортин (POMC) и являются анорексигенными, т.е. подавляющими аппетит. В результате посттрансляционных изменений POMC образуется два активных пептида: β -эндорфин и α -меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH). Первый является лигандом опиоидных рецепторов, второй — меланокортиновых рецепторов 4-го типа (MC4R) [19]. MC4R-рецепторы активно экспрессируются в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса, являющихся частью центрального анорексигенного пути [20].

Нейроны второго типа (NPY/AgRP-нейроны) синтезируют нейропептид Y (NPY) и агути-родственный пептид (AgRP), оказывающие орексигенные эффекты

(возбуждающие аппетит), а также гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [18]. ГАМК-опосредованные механизмы также могут играть важную роль в орексигенной активности NPY/AgRP-нейронов: многие «анорексигенные» структуры получают тормозную ГАМКергическую иннервацию от этих нейронов, в том числе и близкорасположенные POMC-нейроны [19].

Оба типа пептидергических нейронов гипоталамуса получают множество сигналов из различных областей ЦНС, а также с периферии (из желудка, кишечника, поджелудочной железы, жировой ткани) [21, 22]. Активность этих нейронов регулируется многими нейротрансмиттерами (моноаминами, ГАМК, глутаматом, эндогенными опиоидами), нейропептидами и гормонами (лептином, грелином, холецистокинином и прочими). Например, синтезируемый адипоцитами лептин стимулирует POMC-нейроны и ингибирует NPY/AgRP-нейроны, что способствует снижению потребления пищи [19]. Большинство эндогенных модуляторов пищевого поведения влияют не только на аппетит и потребление пищи, но и на многие другие физиологические процессы [21, 23]. Так, центрально синтезируемые орексины, наряду с участием в модуляции пищевого поведения, играют важную роль в регуляции цикла сон/бодрствование. Орексинергические нейроны расположены в ядрах гипоталамуса и иннервируют различные отделы головного мозга, но в наибольшей степени — области скопления моноаминергических нейронов [24].

Афферентным моноаминергическим сигналам принадлежит еще одна важнейшая роль в регуляции активности орексигенных и анорексигенных нейронов гипоталамуса [23]. Установлено, что усиление серотонинергического «давления» (повышение концентрации серотонина, высвобождаемого из аксональных окончаний серотонинергических нейронов ядер шва) сдвигает баланс в сторону подавления аппетита [25]. Считается, что этот эффект опосредован воздействием серотонина на постсинаптические 5HT_{2C}-рецепторы POMC-нейронов, что повышает активность последних [18, 23]. Данный подтип серотониновых рецепторов в большом количестве экспрессируется в гипоталамусе [26]. Нокаут по этому рецептору вызывает ожирение у лабораторных животных [27]. Отмечено, что блокада 5HT_{2C}-серотонинового рецепторов (особенно в сочетании с блокадой H₁-гистаминового рецептора, что характерно для ряда атипичных антипсихотиков и некоторых

антидепрессантов) способствует увеличению массы тела [28].

Катехоламинергические механизмы регуляции аппетита и потребления пищи носят сложный и, по-видимому, неоднонаправленный характер [29]. Упрощая, можно говорить об увеличении активности анорексигенных путей при усилении катехоламинергических влияний, что подтверждается известными клиническими эффектами психостимуляторов [13, 30].

Пептидергические нейроны гипоталамуса связаны с областью вентральной покрышки, при этом POMC-нейроны оказывают ингибирующее действие на дофаминовые нейроны этой области [31]. Последние иннервируют вентральный стриатум (прилежащее ядро) и миндалевидное тело. Эти дофаминергические волокна входят в состав мезолимбических проекций, играющих центральную роль в функционировании эндогенной системы награды [32]. Считается, что с уровнем дофамина, высвобождаемого в прилежащем ядре, связано чувство удовольствия, испытываемое от различных видов «приятной» деятельности, в том числе и от вкусной еды. Прием приятной на вкус пищи активирует систему награды, вызывая выброс дофамина в прилежащем ядре и миндалевидном теле, и приводя тем самым к формированию подкрепляющего поведения, способствующего переяданию и возможно развитию «пищевой зависимости» [33].

Прием вкусной пищи оказывает влияние и на опиоидную систему, индуцируя высвобождение эндогенных опиоидных пептидов [34]. Показано, что прием на протяжении 28 дней лицами с ожирением и компульсивным переяданием антагониста опиоидных рецепторов (*GSK1521498*) снижает потребление приятной на вкус пищи [35]. Установлено, что антагонисты опиоидных рецепторов повышают анорексигенную активность дугообразного ядра [19].

Контроль функциональной активности системы награды осуществляется глутаматергическими нейронами префронтальной коры, вероятно, посредством активирующего действия на ГАМКергические интернейроны [36]. Предполагается, что дисфункции на уровне дофаминергических и глутаматергических нейрональных контуров приводят к дисрегуляции ассоциированных с приемом пищи процессов вознаграждения/подкрепления, с одной стороны, и ингибирующего контроля — с другой, что является важным нейробиологическим механизмом формирования РПП [37].

Таким образом, в центральной регуляции аппетита принимает участие ряд областей головного мозга. Ключевую роль играет гипоталамус. Активность орексигенных и анорексигенных нейронов гипоталамуса регулируется множеством нейромедиаторов, ко-трансммиттеров, пептидов и гормонов. Важное значение в формировании паттернов пищевого поведения при РПП могут иметь нейрохимические дисфункции на уровне мозговых структур эндогенной системы награды.

Фармакологические стратегии модуляции аппетита

Изложенные выше нейробиологические механизмы регуляции аппетита позволяют обозначить ряд фармакологических стратегий, основанных на изменении функциональной активности нейромедиаторной передачи с целью направленного воздействия на центральные орексигенные и анорексигенные звенья. С некоторой долей условности могут быть выделены следующие основные стратегии: серотонинергическая, катехоламинергическая, аминоксилотергическая (глутаматергическая) и пептидергическая (опиоидная).

Серотонинергическая стратегия

Как отмечалось выше, увеличение концентрации серотонина в синапсах, образованных аксонами серотонинергических нейронов ядер шва и пептидергическими нейронами гипоталамуса, ведет к подавлению аппетита, вероятно, за счет стимуляции 5HT_{2C}-рецепторов на POMC-нейронах дугообразного ядра гипоталамуса, что приводит к повышению тонуса анорексигенных структур [18, 23]. Фармакогенная стимуляция 5HT_{2C}-рецепторов возможна двумя путями: за счет непрямого и прямого агонизма.

Непрямым агонистом серотонинергической передачи является фенфлурамин — препарат, блокирующий обратный захват серотонина [38]. Ранее фенфлурамин широко применялся для терапии ожирения, в последующем был отозван с рынка из-за сердечной и легочной токсичности, а не так давно был разрешен к применению в ряде стран по иным показаниям — как противосудорожное средство у детей с синдромом Драве [38]. В РФ фенфлурамин не зарегистрирован. Также непрямыми агонистами серотониновых рецепторов являются

почти все антидепрессанты. Их антибулимическая активность хорошо известна и неоднократно подтверждена данными рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [39–43].

В самых первых исследованиях трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы оказались эффективны в уменьшении частоты переедания и последующего очищающего поведения [39]. Однако выраженность побочных эффектов у этих препаратов ограничивает их применение при РПП [39]. Антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) предпочтительнее из-за более благоприятного профиля безопасности. В 8-недельном двойном слепом РКИ у пациентов с нервной булимией ($n=387$) было показано, что флуоксетин в дозе 60 мг/сут превосходил плацебо по снижению частоты приступов переедания и рвоты, а также по уменьшению симптомов депрессии, тяги к углеводам и патологических пищевых установок, тогда как в дозе 20 мг/сут не оказывал значимого эффекта [40]. У лиц с терапевтическим ответом на флуоксетин показана его эффективность в предотвращении рецидива заболевания в течение 52 недель [41]. Для предотвращения рецидива при нервной булимии был также исследован флувоксамин, показавший эффективность по сравнению с группой плацебо в 15-недельном двойном слепом РКИ ($n=72$) [42]. Имеются данные об эффективности дулоксетина для лечения компульсивного переедания при коморбидности с депрессивным расстройством: результаты 12-недельного двойного слепого РКИ ($n=40$) показали превосходство препарата над плацебо в снижении частоты эпизодов переедания, веса и выраженности психопатологической симптоматики [43]. Следует отметить, что на сегодняшний день далеко не все антидепрессанты были оценены в РКИ у лиц с нервной булимией и компульсивным перееданием. В целом, несмотря на снижение частоты эпизодов переедания, антидепрессанты (за редким исключением) не приводят к значительному изменению веса пациентов [39–43]. Отметим также, что не все исследуемые антидепрессанты обладают селективным влиянием на серотонинергическую передачу. Препараты неизбирательного действия усиливают еще и активность катехоламинергической нейротрансмиссии, поэтому отнесение их только к серотонинергической стратегии не вполне корректно.

Вторым способом стимуляции 5HT_{2C}-рецепторов в гипоталамусе является прямой агонизм. Во многих странах (но не в РФ) доступен селективный агонист 5HT_{2C}-серотониновых рецепторов — лоркасерин [44]. Препарат снижает аппетит и подавляет ощущения голода, способствуя снижению объема потребляемой пищи. Лоркасерин одобрен для лечения ожирения, но, возможно, имеет терапевтический потенциал и при РПП, проявляющихся преимущественно перееданием [44]. Блокада 5HT_{2C}-рецепторов должна по логике вызывать противоположные эффекты — усиление аппетита и повышение потребления пищи. Это подтверждается известными побочными эффектами антипсихотических препаратов, в ряду которых клозапин и оланзапин, являясь «мощными» блокаторами 5HT_{2C}-рецепторов, вызывают наиболее выраженную прибавку массы тела [45].

Атипичные антипсихотики неоднократно исследовались в качестве потенциальных методов лечения нервной анорексии. Мета-анализ семи РКИ по изучению эффективности оланзапина, кветиапина и рисперидона подтвердил умеренный эффект оланзапина в отношении восстановления веса у пациентов с нервной анорексией и отсутствие эффекта у рисперидона и кветиапина [46]. По результатам другого мета-анализа, оланзапин показал эффективность при лечении нервной анорексии в виде повышения индекса массы тела [47]. Следует отметить, что хотя влияние антипсихотиков на аппетит и пищевое поведение условно рассматривается нами в рамках серотонинергической стратегии, здесь, вероятно, задействованы и иные нейробиохимические механизмы (например, блокада гистаминовых рецепторов). Для некоторых препаратов на первый план могут выходить нейроэндокринные эффекты, связанные с гиперпролактинемией (в результате блокады дофаминовых рецепторов лактотрофов гипофиза). Существенную роль в изменении пищевого поведения и повышении массы тела могут играть и другие эффекты антипсихотиков, в том числе периферические (воздействие на печень, β-клетки поджелудочной железы, жировую ткань и скелетные мышцы) [45].

К тому же роль 5HT_{2C}-серотонинового рецептора в регуляции аппетита, пищевого поведения и массы тела, вероятно, не столь однозначна. Известно, что единственный препарат, официально одобренный для лечения нервной булимии, флуоксетин, блокирует (аналогично клозапину и оланзапину) 5HT_{2C}-рецепторы [48].

Катехоламинергическая стратегия

Эффективность психостимуляторов в снижении массы тела известна давно. Основной фармакодинамический эффект этих препаратов связан с повышением концентрации катехоламинов (дофамина и норадреналина) в синапсах [49]. Как отмечалось выше, усиление катехоламинергической афферентации (так же, как серотонинергической) способствует изменению баланса между орекси- и анорексигенной активностью нейронов гипоталамуса в сторону подавления аппетита. Вероятно, в снижении веса на фоне приема психостимуляторов значение имеют и другие механизмы, в том числе периферические [29, 50].

В связи с эффективностью психостимуляторов при ожирении они были исследованы в качестве терапевтических средств при РПП. В настоящее время лиздексамфетамин одобрен в ряде стран (не в РФ) для терапии компульсивного переедания [13]. Результаты 11-недельного двойного слепого РКИ у пациентов с компульсивным перееданием ($n=255$) показали, что лиздексамфетамин превосходит плацебо в снижении дней переедания [51]. Анализ вторичных показателей эффективности подтвердил превосходство препарата над плацебо в уменьшении компульсивного переедания и снижении выраженности обсессивно-компульсивных симптомов [52]. Другое двойное слепое РКИ подтвердило безопасность и эффективность лиздексамфетамина у пациентов с компульсивным перееданием ($n=418$) и предоставило доказательства того, что продолжающееся применение препарата в течение шести месяцев превосходит плацебо в предотвращении рецидива компульсивного переедания [53].

Производное амфетамина сибутрамин применяется для терапии алиментарного ожирения и теоретически может быть полезен при лечении РПП. Многоцентровое 24-недельное РКИ ($n=304$) эффективности сибутрамина при компульсивном переедании подтвердило эффективность препарата в снижении эпизодов переедания, веса и сопутствующих психопатологических симптомов, таких как когнитивные нарушения, двигательная расторможенность, постоянное чувство голода [54]. Следует отметить, что сибутрамин увеличивает функциональную активность не только катехоламинергической, но и серотонинергической передачи [55], действуя тем самым (как и неселективные антидепрессанты) обе моноаминергические стратегии. Для лечения ожирения

в ряде стран (не в РФ) одобрен еще один симпатомиметик — фентермин (в комбинации с топираматом, который обсуждается ниже — в рамках аминокислотергической стратегии) [30].

Практически идентичные психостимуляторам фармакодинамические эффекты оказывает антидепрессант бупропион (в РФ не зарегистрирован). Препарат блокирует обратный захват норадреналина и дофамина, но не обладает, в отличие от психостимуляторов, аддиктивным потенциалом [56]. Похожим механизмом действия обладают ингибиторы обратного захвата норадреналина, в том числе атомоксетин, применяемый для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей, подростков и взрослых [57]. Бупропион в режиме монотерапии противопоказан лицам с РПП из-за высокого риска судорожных припадков [58]. В комбинации с налтрексоном бупропион одобрен в ряде стран для терапии ожирения [59]. Атомоксетин, по данным небольшого одноцентрового 10-недельного РКИ ($n=40$), может способствовать снижению частоты переедания и массы тела при компульсивном переедании по сравнению с плацебо [60].

Обратные фармакодинамические эффекты на функциональную активность катехоламинергической передачи (в частности блокада дофаминовых рецепторов), как отмечалось выше, могут вносить свой вклад в прибавку веса, наблюдаемую на фоне приема антипсихотиков. Это подтверждается меньшим влиянием на массу тела со стороны частичных агонистов дофаминовых рецепторов (арипипразол, карипразин, брекспипразол) по сравнению с антагонистами [28].

Кроме того, следует еще раз подчеркнуть, что важную роль в формировании паттернов пищевого поведения играют не только гипоталамические механизмы регуляции аппетита, но и эндогенная система награды, функциональная активность которой также может модулироваться психотропными средствами, в первую очередь — препаратами, влияющими на функциональную активность катехоламинергической передачи [61, 62]. Так, антипсихотики, блокируя дофаминовые рецепторы в мезолимбических проекциях, подавляют активность системы награды [62]. Исходя из этого направленность и выраженность фармакогенного влияния катехоламинергических препаратов на пищевое поведение будет во многом определяться суммой сложных и разнонаправленных

эффектов на орекси- и анорексигенные структуры гипоталамуса и на систему награды [62].

Аминокислотергическая стратегия

Из препаратов, имеющих терапевтический потенциал при РПП, к данной стратегии можно условно отнести топирамат и зонисамид. Точный механизм влияния этих препаратов на пищевое поведение и вес тела не установлен. Предполагается, что посредством воздействия на потенциал-зависимые ионные каналы эти препараты изменяют соотношение возбуждающих глутаматергических и тормозных ГАМКергических влияний на пептидергические нейроны гипоталамуса, регулирующие аппетит [30].

Открытые клинические исследования подтверждают, что зонисамид может снижать компульсивное переедание и вес в краткосрочной перспективе (12 недель) и при одногодичном наблюдении, но имеет плохую переносимость, что влияет на частый отказ пациентов от его приема [63, 64]. Клинические исследования топирамата подтверждают его положительный эффект в снижении частоты эпизодов переедания и веса. Результаты мета-анализа трех РКИ подтверждают эффективность топирамата при лечении компульсивного переедания [65].

Комбинированное применение топирамата с психостимулятором фентермином применяется для лечения избыточной массы тела, в том числе в педиатрии [66]. Данная комбинация позволяет в несколько раз уменьшить дозу фентермина, что снижает риск формирования зависимости и развития сердечно-сосудистых нарушений [67].

К аминокислотергической (глутаматергической) стратегии может быть отнесено терапевтическое применение кетамина — диссоциативного анестетика, эффекты которого в основном опосредуются его антагонизмом в отношении NMDA-рецепторов [68]. Быстрый клинический ответ на препарат при депрессивных расстройствах [69] определяет интерес к его применению по другим психиатрическим показаниям, в том числе при РПП [70]. Предварительные клинические данные об эффективности и безопасности кетамина при лечении РПП указывают на его терапевтический потенциал, однако требуют подтверждения в РКИ [70]. Клинического подтверждения требует и интересная гипотеза о возможном потенцировании действия кетамина при нервной анорексии добавлением пищевых

добавок, содержащих цинк. Цинк является аллостерическим модулятором NMDA-рецептора, и у лиц с нервной анорексией наблюдается его дефицит [71].

Опиоидная стратегия

Конкурентный антагонист мю-опиоидных рецепторов налтрексон одобрен (в комбинации с бупропионом) в ряде стран (не в РФ) для терапии ожирения [59]. Сам по себе налтрексон лишь незначительно снижает массу тела, но обладает синергизмом с фармакодинамическими эффектами бупропиона [59]. Блокада мю-опиоидных рецепторов, с одной стороны, оказывает активирующее влияние на анорексигенные нейроны гипоталамуса (вероятно, за счет устранения отрицательной обратной связи, опосредованной β -эндорфином), а с другой — блокирует формирование пищевого вознаграждения [19].

Эффективность комбинации налтрексона и бупропиона при ожирении определяет перспективы ее применения при РПП. Влияние данной комбинации на симптомы компульсивного переедания оценивалось в 12-недельном плацебо-контролируемом РКИ ($n=22$), результаты которого не показали статистически значимого превосходства над плацебо [72]. По мнению авторов, это связано с недостаточной статистической мощностью исследования, что требует проведения более крупных РКИ.

Перспективные нейрохимические мишени

В рамках обсуждаемых фармакологических стратегий, интерес представляют не только те нейрохимические мишени, на которые воздействуют существующие препараты, но и иные мишени, перспективные в отношении разработки инновационных подходов к фармакотерапии РПП.

К числу подобных мишеней относятся эндоканнабиноидные рецепторы. Эндоканнабиноиды посредством ретроградной нейротрансмиссии регулируют высвобождение дофамина в нейроанатомических структурах системы награды [73]. Блокада эндоканнабиноидных рецепторов может способствовать уменьшению симптомов компульсивного переедания и снижению массы тела [74]. В многоцентровом РКИ ($n=289$) блокатор эндоканнабиноидных рецепторов римонабант вызывал значительно большее снижение массы тела при лечении пациентов с компульсивным перееданием, чем плацебо [74].

В последнее время в качестве потенциальных терапевтических средств при РПП все чаще рассматриваются психоделики, связывающиеся с серотониновыми рецепторами и меняющие активность серотонинергических процессов [75, 76]. Предварительное исследование воздействия отвара аяуаски, используемого в ритуальных целях в Южной Америке и обладающего психоделическим действием, показало уменьшение симптомов РПП по оценке самих пациентов ($n=13$) [75]. Вещество с психоделической активностью — псилоцибин, рассматривается в качестве потенциального средства терапии депрессивных и тревожных расстройств, а также изучается в отношении возможных положительных эффектов у пациентов с нервной анорексией [76].

С учетом влияния орексиновой нейротрансмиссии на ряд физиологических функций, включая потребление пищи, антагонисты орексиновых рецепторов рассматриваются в качестве средств, обладающих терапевтическим потенциалом при различной нейropsychиатрической патологии, в том числе и при РПП [77].

Еще одна перспективная нейрохимическая мишень связана со следовыми аминами, которые все активнее исследуются при психических расстройствах [78]. В частности, рецептор 1-го типа (*trace amine-associated receptor 1* – *TAAR1*), ассоциированный со следовыми аминами, с недавнего времени привлекает внимание в качестве модулятора дофаминергической и глутаматергической передачи, что делает его многообещающей терапевтической мишенью при РПП [79]. Интересно, что TAAR1 стимулируется также амфетамином, активным метаболитом лиздексамфетаминна [79]. Агонизм лиздексамфетаминна к TAAR1 может опосредовать способность препарата восстанавливать нейрохимические дисфункции в префронтальной коре, компенсируя нарушенные механизмы тормозного контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненный литературный обзор позволяет выделить четыре фармакологические стратегии модуляции аппетита и потребления пищи при РПП: серотонинергическая, катехоламинергическая, аминокислотергическая (глутаматергическая) и пептидергическая (опиоидная). Каждая стратегия обоснована с позиций нейромедиаторных механизмов центральной

регуляции пищевого поведения. Клинические перспективы обозначенных стратегий подтверждаются результатами клинических исследований различных классов препаратов центрального действия при разных вариантах РПП. Наиболее высокий уровень доказательности на сегодняшний день имеют два препарата: флуоксетин при нервной булимии [40, 41] и лиздексамфетамин при компульсивном переедании [51, 53]. Ни один препарат не имеет достаточно убедительной доказательной базы при нервной анорексии, хотя результаты мета-анализов свидетельствуют в пользу возможной умеренной эффективности оланзапина [46, 47]. Также следует отметить, что большинство клинических исследований при РПП имели краткосрочный характер (от 8 до 15 недель) [40, 42, 43, 51, 60, 63, 72], наиболее длительное исследование продолжалось 52 недели [41]. С учетом склонности РПП к рецидивирующему течению [2, 3] оценить долгосрочную эффективность и переносимость лекарственных препаратов на основании имеющихся данных не представляется возможным.

Сильные стороны и ограничения исследования

Сильная сторона настоящего нарративного обзора состоит в обобщении современных нейробиологических и клинических данных, подтверждающих возможность фармакогенной модуляции аппетита и пищевого поведения. Насколько известно авторам, это первая публикация, в которой описаны четкие фармакологические стратегии модуляции аппетита при РПП, обоснованные нейробиологическими механизмами регуляции пищевого поведения, с одной стороны, и результатами клинических исследований — с другой. Ограничение данного обзора заключается в том, что ряд релевантных исследований по данной теме мог быть пропущен, поскольку для целей данного обзора не использовалась стратегия систематического поиска. Кроме того, методологическое качество полученных данных не во всех случаях было достаточно высоким, многие из включенных исследований имели низкий уровень доказательности. Выраженная гетерогенность конечных точек и результатов исследований сильно затрудняла обобщение полученных данных и исключала формулировку практических выводов, касающихся фармакотерапии РПП.

Значимость для клинической практики и будущих исследований Проведенный обзор литературы

показывает, что эффективность лекарственных препаратов центрального действия при РПП, сопровождающихся перееданием (нервная булимия и компульсивное переедание), имеет более убедительную доказательную базу, чем при нервной анорексии. Однако подобное дихотомическое деление РПП на основе противоположно направленных изменений аппетита и объема потребляемой пищи, не вполне корректно. В рамках одного и того же варианта РПП у пациента могут сочетаться полярные паттерны пищевого поведения, проявляющиеся как повышением, так и снижением потребления пищи, что в значительной мере ограничивает терапевтический потенциал фармакогенной коррекции РПП. К тому же лечение РПП представляет собой гораздо более широкую проблему, которая не сводится исключительно к изменению аппетита и объема потребляемой пищи. Однако на определенных этапах лечения фармакогенная модуляция аппетита может играть важную роль в ряду комплексных биологических и психосоциальных интервенций, направленных на коррекцию РПП. Накопленные за последние годы нейробиологические и клинические данные внушают в этом отношении сдержанный оптимизм. К сожалению, на сегодняшний день, с учетом сложности терапии РПП и недостаточном числе высококачественных клинических исследований говорить о внедрении имеющихся данных в клиническую практику (особенно при нервной анорексии) представляется преждевременным. Разработка практических рекомендаций требует проведения большого объема доказательных исследований.

Одно из важнейших направлений будущих исследований — оценка эффективности и безопасности лекарственной терапии различных вариантов РПП в подростковом возрасте. При значительной распространенности РПП среди подростков [1, 2] РКИ лекарственной терапии в подростковой популяции практически отсутствуют [80]. Между тем возрастной фактор, несомненно, вносит существенный вклад в эффективность и безопасность фармакотерапии. Подростковый период представляет особые сложности, и не только из-за высокой частоты РПП и их транснозологического характера. Подростковый возраст характеризуется интенсивными процессами нейробиологического «созревания» ЦНС, сопровождающимися значительными структурными

и функциональными изменениями [81]. С одной стороны, эти изменения могут быть сопряжены с отсутствием или искажением ожидаемых фармакогенных эффектов. С другой стороны, нельзя исключить, что применение препаратов центрального действия в подростковом возрасте – критически важном периоде развития ЦНС — может изменять траектории нейробиологического формирования мозговых структур, в отношении которых препараты проявляют свою биологическую активность, а также структур, связанных с ними [82]. Для всесторонней оценки возможных неблагоприятных (в том числе отдаленных) последствий фармакотерапии РПП в подростковом возрасте необходимы масштабные долгосрочные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РПП являются глобальной проблемой здравоохранения среди разных возрастных групп, что требует разработки эффективных методов лечения. На протяжении последнего десятилетия медикаментозное лечение РПП активно исследуется, однако возможности фармакотерапии этих расстройств на сегодняшний день остаются ограниченными. Вместе с тем прогресс в нейробиологическом понимании механизмов регуляции аппетита и пищевого поведения открывает перспективу разработки новых терапевтических подходов, направленных на изменение паттернов пищевого поведения. Трансляция нейробиологических данных в клиническую практику требует проведения большого объема клинических исследований для подтверждения долгосрочной эффективности и безопасности фармакотерапевтических подходов и разработки персонализированных алгоритмов лечения различных вариантов РПП в разных возрастных популяциях.

История публикации

Статья поступила: 13.04.2023

Статья принята: 29.05.2023

Публикация: 23.06.2023

Вклад авторов: М.Ю. Попов — поиск и рецензирование публикаций, написание текста рукописи; О.В. Лепик — поиск и рецензирование публикаций, написание текста рукописи; В.Л. Козловский — написание текста рукописи, Ю.В. Попов — написание текста рукописи.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии интересов.

Цитировать:

Попов М.Ю., Лепик О.В., Козловский В.Л., Попов Ю.В. Фармакологические стратегии модуляции аппетита при расстройствах пищевого поведения: нарративный обзор литературы // Consortium Psychiatricum. 2023. Т.4, №2. СР6150. doi: 10.17816/CP6150

Сведения об авторах

***Михаил Юрьевич Попов**, д.м.н., руководитель отделения лечения психических расстройств у подростков и молодых взрослых, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>, e-Library SPIN-code: 6916-8907, Scopus Author ID: 57201876256
E-mail: popovmikhail@mail.ru

Ольга Витальевна Лепик, младший научный сотрудник, отдел лечения психических расстройств у подростков и молодых взрослых, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>, e-Library SPIN-code: 5859-3236

Владимир Леонидович Козловский, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>, e-Library SPIN-code: 8533-5080, Scopus Author ID: 7005474982

Юрий Васильевич Попов, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела лечения психических расстройств у подростков и молодых взрослых, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-8080>, e-Library SPIN-code: 2457-5815, Scopus Author ID: 56806381800

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Wu J, Liu J, Li S, et al. Trends in the prevalence and disability-adjusted life years of eating disorders from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2020;29:e191. doi: 10.1017/S2045796020001055.
2. Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. *Lancet*. 2010;375(9714):583-93. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61748-7.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013.
4. Aigner M, Treasure J, Kaye W, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011;12(6):400-443. doi: 10.3109/15622975.2011.602720.

5. American Psychiatric Association: American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Eating Disorders (4th ed.). Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2023.
6. Anderson J. Drugs and appetite. *Practitioner*. 1974;212(1270 Spec No): 536-544.
7. Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Current Drug Targets*. 2005;6(2):201-13. doi: 10.2174/1389450053174550.
8. Picciotto MR, Kenny PJ. Mechanisms of nicotine addiction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2021;11(5):a039610. doi: 10.1101/cshperspect.a039610.
9. Damiri B, Safarini OA, Nazzal Z, et al. Eating disorders and the use of cognitive enhancers and psychostimulants among university students: a cross-sectional study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021;17:1633-1645. doi: 10.2147/NDT.S308598.
10. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS. Fenfluramine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in obesity. *Drugs*. 1975;10(4):241-323. doi: 10.2165/00003495-197510040-00001.
11. Nasyrova RF, Sivakova NA, Ivashchenko DV, et al. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disturbances: state-of-the-art. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2016;(3):67-80. Russian.
12. Abrams DI, Guzman M. Cannabis in cancer care. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015;97(6):575-586. doi: 10.1002/cpt.108.
13. Schneider E, Higgs S, Dourish CT. Lisdexamfetamine and binge-eating disorder: a systematic review and meta-analysis of the preclinical and clinical data with a focus on mechanism of drug action in treating the disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2021;53:49-78. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.08.001.
14. Velazquez A, Apovian CM. Pharmacological management of obesity. *Minerva Endocrinology*. 2018;43(3):356-366. doi: 10.23736/S0391-1977.17.02654-2.
15. Hilbert A, Hoek HW, Schmidt R. Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: international comparison. *Current Opinion in Psychiatry*. 2017;30(6):423-437. doi: 10.1097/YCO.0000000000000360.
16. Barylnik YuB, Filippova NV, Antonova AA, et al. Diagnosis and treatment of eating disorders: multidisciplinary approach. *Socialnaja I Klinicheskaja Psihiatrija*. 2018;28(1):50-57. Russian.
17. Bilman E, van Kleef E, van Trijp H. External cues challenging the internal appetite control system – overview and practical implications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017;57(13):2825-2834. doi: 10.1080/10408398.2015.1073140.
18. Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Reports*. 2015;48(4):229-233. doi: 10.5483/bmbrep.2015.48.4.272.
19. Wei Q, Krolewski DM, Moore S, et al. Uneven balance of power between hypothalamic peptidergic neurons in the control of feeding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2018;115(40):E9489-E9498. doi: 10.1073/pnas.1802237115.
20. Shah BP, Vong L, Olson DP, et al. MC4R-expressing glutamatergic neurons in the paraventricular hypothalamus regulate feeding and are synaptically connected to the parabrachial nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2014 Sep 9;111(36):13193-13198. doi: 10.1073/pnas.1407843111.
21. Zanchi D, Depoorter A, Egloff L, et al. The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017;80:457-475. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.013.
22. Augustine V, Gokce SK, Oka Y. Peripheral and central nutrient sensing underlying appetite regulation. *Trends in Neurosciences*. 2018;41(8):526-539. doi: 10.1016/j.tins.2018.05.003.
23. Romanova IV, Derkach KV, Mikhrina AL, et al. The leptin, dopamine and serotonin receptors in hypothalamic POMC-neurons of normal and obese rodents. *Neurochemical Research*. 2018;43(4):821-837. doi: 10.1007/s11064-018-2485-z.
24. Kukkonen JP. Orexin/hypocretin signaling. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2017;33:17-50. doi: 10.1007/7854_2016_49.
25. Clifton PG, Kennett GA. Monoamine receptors in the regulation of feeding behaviour and energy balance. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2006;5(3):293-312. doi: 10.2174/187152706777452254.
26. Romanova IV, Morina IYu, Shpakov AO. Localization of 5-HT_{2C} and 5-HT_{1B} serotonin receptors in orexinergic neurons of the hypothalamic perifornical area of rodents. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2020;56(2):146-152. Russian.
27. Nonogaki K. The regulatory role of the central and peripheral serotonin network on feeding signals in metabolic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1600. doi: 10.3390/ijms23031600.
28. Mukherjee S, Skrede S, Milbank E, et al. Understanding the effects of antipsychotics on appetite control. *Frontiers in Nutrition*. 2022;8:815456. doi: 10.3389/fnut.2021.815456.
29. Pruccoli J, Parmeggiani A, Cordelli DM, Lanari M. The role of the noradrenergic system in eating disorders: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(20):11086. doi: 10.3390/ijms222011086.
30. Smith SM, Meyer M, Trinkley KE. Phentermine/topiramate for the treatment of obesity. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(3):340-349. doi: 10.1345/aph.1R501.
31. Qu N, He Y, Wang C, et al. A POMC-originated circuit regulates stress-induced hypophagia, depression, and anhedonia. *Molecular Psychiatry*. 2020;25(5):1006-1021. doi: 10.1038/s41380-019-0506-1.
32. Baik JH. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Frontiers in Neural Circuits*. 2013;7:152. doi: 10.3389/fncir.2013.00152.
33. Leigh SJ, Morris MJ. The role of reward circuitry and food addiction in the obesity epidemic: an update. *Biological Psychology*. 2018;131:31-42. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.12.013.
34. Iqbal A, Hamid A, Ahmad SM, Lutfy K. The role of mu opioid receptors in high fat diet-induced reward and potentiation of the rewarding effect of oxycodone. *Life (Basel)*. 2023;13(3):619. doi: 10.3390/life13030619.
35. Ziauddeen H, Chamberlain SR, Nathan PJ, et al. Effects of the mu-opioid receptor antagonist GSK1521498 on hedonic and consummatory eating behaviour: a proof of mechanism study in binge-eating obese subjects. *Molecular Psychiatry*. 2013;18(12):1287-1293. doi: 10.1038/mp.2012.154.
36. Pastor V, Medina JH. Medial prefrontal cortical control of reward- and aversion-based behavioral output: bottom-up modulation. *European Journal of Neuroscience*. 2021;53(9):3039-3062. doi: 10.1111/ejn.15168.

37. Moore CF, Panciera JJ, Sabino V, Cottone P. Neuropharmacology of compulsive eating. *Philosophical Transactions of the Royal Society Lond B: Biological Sciences*. 2018;373(1742):20170024. doi: 10.1098/rstb.2017.0024.
38. Wu J, Zhang L, Zhou X, et al. Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for Dravet syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:980937. doi: 10.3389/fphar.2022.980937.
39. Pope HG Jr, Hudson JI. Antidepressant drug therapy for bulimia: current status. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1986;47(7):339-345.
40. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. *Archives of General Psychiatry*. 1992;49(2):139-147.
41. Romano SJ, Halmi KA, Sarkar NP, et al. A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. *The American Journal of Psychiatry*. 2002;159(1):96-102. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.96.
42. Fichter MM, Krüger R, Rief W, et al. Fluvoxamine in prevention of relapse in bulimia nervosa: effects on eating-specific psychopathology. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1996;16(1):9-18. doi: 10.1097/00004714-199602000-00003.
43. Guerdjikova AI, McElroy SL, Winstanley EL, et al. Duloxetine in the treatment of binge eating disorder with depressive disorders: a placebo-controlled trial. *International Journal of Eating Disorders*. 2012;45(2):281-289. doi: 10.1002/eat.20946.
44. Higgins GA, Fletcher PJ, Shanahan WR. Lorcaserin: a review of its preclinical and clinical pharmacology and therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics*. 2020;205:107417. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107417.
45. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, et al. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome: from molecular mechanisms to clinical differences. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):238. doi: 10.3390/ph14030238.
46. Dold M, Aigner M, Klabunde M, et al. Second-generation antipsychotic drugs in anorexia nervosa: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2015;84(2):110-116. doi: 10.1159/000369978.
47. Han R, Bian Q, Chen H. Effectiveness of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*. 2022;12(2):e2498. doi: 10.1002/brb3.2498.
48. Baptista-de-Souza D, Tavares LRR, Furuya-da-Cunha EM, et al. Chronic fluoxetine impairs the effects of 5-HT1A and 5-HT2C receptors activation in the PAG and amygdala on antinociception induced by aversive situation in mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:260. doi: 10.3389/fphar.2020.00260.
49. Hoogman M, Stolte M, Baas M, Kroesbergen E. Creativity and ADHD: a review of behavioral studies, the effect of psychostimulants and neural underpinnings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;119:66-85. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.09.029.
50. Hassan SF, Zumut S, Burke PG, et al. Comparison of noradrenaline, dopamine and serotonin in mediating the tachycardic and thermogenic effects of methamphetamine in the ventral medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2015;295:209-220. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.03.
51. McElroy SL, Hudson JI, Mitchell JE, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine for treatment of adults with moderate to severe binge-eating disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(3):235-246. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2162.
52. McElroy SL, Mitchell JE, Wilfley D, et al. Lisdexamfetamine dimesylate effects on binge eating behaviour and obsessive-compulsive and impulsive features in adults with binge eating disorder. *European Eating Disorders Review*. 2016;24(3):223-231. doi: 10.1002/erv.2418.
53. Hudson JI, McElroy SL, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy of lisdexamfetamine in adults with moderate to severe binge-eating disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(9):903-910. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1889.
54. Wilfley DE, Crow SJ, Hudson JI, et al. Sibutramine binge eating disorder research group. Efficacy of sibutramine for the treatment of binge eating disorder: a randomized multicenter placebo-controlled double-blind study. *The American Journal of Psychiatry*. 2008;165(1):51-58. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06121970.
55. Fanelli D, Weller G, Liu H. New serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and their anesthetic and analgesic considerations. *Neurology International*. 2021;13(4):497-509. doi: 10.3390/neurolint13040049.
56. Carroll FI, Blough BE, Mascarella SW, et al. Bupropion and bupropion analogs as treatments for CNS disorders. *Advances in Pharmacology*. 2014;69:177-216. doi: 10.1016/B978-0-12-420118-7.00005-6.
57. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022;230:107940. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107940.
58. Horne RL, Ferguson JM, Pope HG Jr, et al. Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1988;49(7):262-266.
59. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clinical Medicine*. 2019;19(3):205-212. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-205.
60. McElroy SL, Guerdjikova A, Kotwal R, et al. Atomoxetine in the treatment of binge-eating disorder: a randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(3):390-398. doi: 10.4088/jcp.v68n0306.
61. Kozlovskii VL, Popov MYu. Biological aspects of treatment resistance in psychiatry and pharmacodynamic approaches to its management. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10):137-142. doi: 10.17116/jnevro2020120101137. Russian.
62. Kozlovskii VL, Lepik OV, Popov MYu, Kosterin DN. The role of pharmacogenic factor in the modulation of compliance to treatment. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2022;56(3):8-12. doi: 10.31363/2313-7053-2022-56-3-8-12. Russian.
63. McElroy SL, Kotwal R, Hudson JI, et al. Zonisamide in the treatment of binge-eating disorder: an open-label, prospective trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65(1):50-56. doi: 10.4088/jcp.v65n0108.
64. Ricca V, Castellini G, Lo Sauro C, et al. Zonisamide combined with cognitive behavioral therapy in binge eating disorder: A one-year follow-up study. *Psychiatry*. 2009;6(11):23-28.
65. Nourredine M, Jurek L, Auffret M, et al. Efficacy and safety of topiramate in binge eating disorder: a systematic review and meta-analysis. *CNS Spectrums*. 2021;26(5):459-467. doi: 10.1017/S1092852920001613.

66. Dhillon S. Phentermine/topiramate: pediatric first approval. *Paediatric Drugs*. 2022;24(6):715-720. doi: 10.1007/s40272-022-00532-z.
 67. Jordan J, Astrup A, Engeli S, et al. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *Journal of Hypertension*. 2014;32(6):1178-1188. doi: 10.1097/HJH.000000000000145.
 68. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*. 2018;23(4):801-811. doi: 10.1038/mp.2017.255.
 69. Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019;13:3051-3067. doi: 10.2147/DDDT.S221437.
 70. Ragnhildstveit A, Slayton M, Jackson LK, et al. Ketamine as a novel psychopharmacotherapy for eating disorders: Evidence and future directions. *Brain Sciences*. 2022;12(3):382. doi: 10.3390/brainsci12030382.
 71. Mitchell JS, Hermens DF, Bennett MR, et al. Ketamine and zinc: treatment of anorexia nervosa via dual NMDA receptor modulation. *CNS Drugs*. 2023;37(2):159-180. doi: 10.1007/s40263-022-00984-4.
 72. Grilo CM, Lydecker JA, Morgan PT, Gueorguieva R. Naltrexone + bupropion combination for the treatment of binge-eating disorder with obesity: a randomized, controlled pilot study. *Clinical Therapeutics*. 2021;43(1):112-122.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.10.010.
 73. Lu HC, Mackie K. Review of the endocannabinoid system. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience Neuroimaging*. 2021;6(6):607-615. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016.
 74. Pataky Z, Gasteyger C, Ziegler O, et al. Efficacy of rimonabant in obese patients with binge eating disorder. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2013;121(1):20-26. doi: 10.1055/s-0032-1329957.
 75. Renelli M, Fletcher J, Tupper KW, et al. An exploratory study of experiences with conventional eating disorder treatment and ceremonial ayahuasca for the healing of eating disorders. *Eating and Weight Disorders*. 2020;25(2):437-444. doi: 10.1007/s40519-018-0619-6.
 76. Spriggs MJ, Douglass HM, Park RJ, et al. Study protocol for "psilocybin as a treatment for anorexia nervosa: a pilot study". *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:735523. doi: 10.3389/fpsy.2021.35523.
 77. Abdel-Magid AF. Antagonists of orexin receptors as potential treatment of sleep disorders, obesity, eating disorders, and other neurological and psychiatric disorders. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2016;7(10):876-877. doi: 10.1021/acsmchemlett.6b00325.
 78. Dodd S, Carvalho AF, Puri BK, et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1): A new drug target for psychiatry? *Neuroscience & Biobehavioral Review*. 2021;120:537-541. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.09.028.
 79. Moore CF, Sabino V, Cottone P. Trace amine associated receptor 1 (TAAR1) modulation of food reward. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:129. doi: 10.3389/fphar.2018.00129.
 80. van den Heuvel LL, Jordaan GP. The psychopharmacological management of eating disorders in children and adolescents. *Child and Adolescent Mental Health*. 2014;26(2):125-137. doi: 10.2989/17280583.2014.909816.
 81. Patel PK, Leathem LD, Curri DL, Karlsgodt KH. Adolescent neurodevelopment and vulnerability to psychosis. *Biological Psychiatry*. 2021; 89(2):184-193. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.06.028.
 82. Andersen SL, Nalvalta CP. Altering the course of neurodevelopment: a framework for understanding the enduring effects of psychotropic drugs. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2004;22(5-6):423-440. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2004.06.002.
-