



Медикаментозная терапия ожирения: современные подходы и перспективы

Титова В.В., Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

Ожирение – хроническое прогрессирующее заболевание, представляющее большую проблему для современного здравоохранения ввиду высокой и быстрорастущей распространенности и развития тяжелых осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, злокачественные новообразования и др. Эффективное лечение ожирения требует комплексного подхода, где медикаментозная терапия и в некоторых случаях бариатрическое вмешательство дополняют меры по изменению образа жизни – коррекцию питания и применение регулярных физических нагрузок. Для успешного лечения ожирения необходим индивидуальный подход к пациенту с учетом исходной массы тела, наличия факторов риска или уже развившихся сопутствующих заболеваний, а также динамики снижения веса на фоне терапии. Медикаментозная терапия служит важной частью лечения ожирения, так как позволяет достичь более значимого снижения массы тела и, что немаловажно, удержать сниженный вес. Препараты класса агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, широко применяющиеся сегодня в лечении ожирения, не только влияют непосредственно на массу тела, но и снижают риски тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, приводя таким образом к улучшению качества жизни и увеличению ее продолжительности. В статье представлены основные подходы к лечению пациентов с ожирением с описанием современных возможностей фармакологического лечения.

Ключевые слова: ожирение, снижение массы тела, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, сердечно-сосудистые исходы.

Для цитирования: Титова В.В., Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю. Медикаментозная терапия ожирения: современные подходы и перспективы. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(4): 40–48.

doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-18



Medical treatment of obesity: Modern approaches and prospects

Titova V.V., Ushanova F.O., Demidova T.Yu.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Obesity is a chronic progressive disease that poses a major problem for modern healthcare due to the high and rapidly growing prevalence and development of severe complications such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, malignant neoplasms, etc. Effective treatment of obesity requires an integrated approach, where drug therapy and, in some cases, bariatric intervention complement lifestyle measures – nutrition correction and the use of regular physical activity. Successful treatment of obesity requires an individual approach to the patient, taking into account the initial body weight, the presence of risk factors or developed concomitant diseases, as well as the dynamics of weight loss during therapy. Drug therapy is an important part of the treatment of obese patients, because it allows you to achieve a more significant result of weight loss, and, importantly, to maintain a reduced weight. Drugs of the GLP-1 agonists, widely used today in the treatment of obesity, not only directly affect body weight, but also reduce the risks of severe cardiovascular diseases and metabolic disorders, thus leading to an improvement in the quality of life and an increase in its duration. The article presents the main approaches to the treatment of obese patients with a description of the modern possibilities of pharmacological treatment of obesity.

Key words: obesity, weight loss, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, cardiovascular outcomes.

For citation: Titova V.V., Ushanova F.O., Demidova T.Yu. Medical treatment of obesity: Modern approaches and prospects. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(4): 40–48. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-18

Введение

Ожирение является хроническим, прогрессирующим, многофакторным заболеванием, которое приводит к развитию множества осложнений и служит одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире [1]. Распространенность ожирения (индекс массы тела >30 кг/м²) в мире превышает 650 млн человек, а избыточный вес имеют более 1,9 млрд жителей земли. В РФ на 2016 г. доля лиц с избыточной массой тела составляла 62,0%, с ожирением – 26,2% [2].

Ожирение выступает фактором риска развития хронических осложнений со стороны множества органов

и систем. К его метаболическим осложнениям можно отнести сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальную гипертензию (АГ), атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метаболически-ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП), онкологические заболевания, к биомеханическим – остеоартрит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, обструктивное апноэ во сне, к психосоциальным – депрессию и др. [1]. В развитии ожирения важную роль играют избыточное потребление пищи, малоактивный образ жизни, социально-экономический статус, генетические факторы, микробиом кишечника, циклы сна/



Рисунок 1. Основные факторы, влияющие на развитие ожирения

бодрствования и факторы окружающей среды (рис. 1). В конечном итоге ожирение становится результатом длительного дисбаланса между потреблением и расходом энергии, который включает основной обмен и энергозатраты при физической активности.

Высокие инвалидизация и смертность пациентов с ожирением связаны с развитием ССЗ, которые обусловлены наличием таких кардиоваскулярных факторов риска, как атерогенный липидный профиль, АГ, гипергликемия, воспаление и повышенные риски тромбоза. Доказано, что снижение массы тела всего на 5–10% от исходной уменьшает факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, уровень гликемии, артериального давления и липидов), улучшает качество жизни и сокращает затраты на медицинское обслуживание. Более значимая потеря веса (на 10–15%) может сопровождаться коррекцией других осложнений ожирения (например, апноэ, МАЖБП), а также снижением смертности в целом [3].

Современные подходы к терапии ожирения

Согласно действующим клиническим рекомендациям, снижение массы тела показано всем пациентам с ожирением, а также лицам с избыточной массой тела и наличием одного и более факторов риска ССЗ или сопутствующих ассоциированных с ожирением заболеваний. При этом необходимо достижение такой массы тела, которая позволит свести к минимуму риски развития осложнений или улучшит их течение, а также улучшит качество жизни пациента. Кроме того, важно не только снизить вес, но и удержать достигнутый результат, что и представляет зачастую наиболее сложную задачу.

Изменение образа жизни служит базовым принципом борьбы с ожирением, независимо от дополнительных методов лечения, таких как медикаментозное или хирургическое вмешательство. Для пациентов важно проходить терапевтическое обучение по изменению образа жизни, которое проводится квалифицированным медицинским специалистом по структурированной

программе в группах или в индивидуальном порядке [4]. Модификация образа жизни включает множество поведенческих стратегий, направленных на коррекцию рациона питания и физической активности. Систематический обзор поведенческих вмешательств по снижению веса, сделанный Sherrington A. et al., показал, что в группе интенсивного изменения образа жизни средняя потеря веса за 12–18 мес. была несколько большей (на 2,4 кг), чем в контрольной группе. Интенсивное изменение образа жизни, обычно включающее 12–16 сеансов в течение от 6 мес. до 1 года с участием диетолога и психолога, ассоциируется с более высокой вероятностью потери 5% и более от исходной массы тела [5]. К сожалению, несмотря на то, что высокомотивированные участники исследований интенсивного изменения образа жизни могут потерять до 9% от исходного веса за 1 год, со временем происходит некоторое восстановление массы тела даже при продолжении лечения [6].

Диетические рекомендации

Основным принципом коррекции питания, направленным на снижение массы тела, является создание дефицита калорий (500–700 ккал от физиологической потребности с учетом массы тела, возраста и пола), при этом для поддержания достигнутого веса питание должно представлять собой сбалансированный по пищевым ингредиентам эукалорийный рацион [4]. Существует множество вариантов особенностей питания, выбор которого может зависеть как от предпочтений пациента, так и наличия других заболеваний. Например, диета DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) имеет дополнительные преимущества при АГ, диета с низким содержанием углеводов – при профилактике и лечении СД2. Средиземноморская диета, в свою очередь, значимо снижает риск ССЗ, может улучшать состояние при МАЖБП и в целом ассоциирована с улучшением метаболического профиля. Недавний метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (40 исследований;

$n = 35\,548$) продемонстрировал, что средиземноморская диета снижает общую (отношение шансов (ОШ) 0,72; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,56–0,92) и сердечно-сосудистую (ОШ 0,55; 95% ДИ: 0,39–0,78) смертность, а низкожировая диета уменьшает общую смертность от ССЗ (ОШ 0,84; ДИ: 0,74–0,95) и риски нефатального инфаркта миокарда (ОШ 0,77; ДИ: 0,61–0,96) [7].

Хотя некоторые виды диет вызывают более значительное снижение веса в краткосрочной перспективе, долгосрочные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) свидетельствуют, что диеты, направленные на изменение количественного состава макронутриентов, не приводят к существенной потере веса и его поддержанию. Модели питания, в которых основное внимание уделяется овощам, фруктам, цельнозерновым продуктам и растительному белку, а также ограничению сахара, соли, красного и обработанного мяса, связаны со снижением риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [8]. Независимо от вида диеты, первоначальная ее цель — помочь пациенту достигнуть дефицита энергии от 500 до 1000 ккал в день от расчетной потребности.

Рекомендации по физической активности

Физические нагрузки не только увеличивают расход энергии, что способствует снижению веса, но и обладают рядом дополнительных преимуществ для здоровья человека, в том числе оказывая положительное влияние на артериальное давление (АД), психическое здоровье, плотность костной ткани и риск переломов, мышечную массу, риск сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение физических нагрузок может привести к дополнительной потере веса на 1–3 кг. Однако из-за сложности создания дефицита энергии исключительно за счет физических упражнений обычно они недостаточны для значительного снижения веса без уменьшения калорийности потребляемой пищи.

В современных рекомендациях по физическим нагрузкам для поддержания здорового образа жизни и массы тела предлагается заниматься упражнениями средней и высокой интенсивности не менее 150 мин. в неделю, включая силовые упражнения 2 раза в неделю для укрепления мышц. В то же время для снижения веса требуется более высокий уровень физической активности — 200–300 и более минут в неделю [9].

Медикаментозная терапия

Показанием к назначению медикаментозных препаратов для лечения ожирения у взрослых является индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ожирением. При недостаточном снижении массы тела (менее чем на 5% от исходной в течение 3 мес.) или невозможности удержания сниженного веса на фоне изменения образа жизни пациентам также рекомендована медикаментозная терапия [4]. Препараты,

используемые в РФ для лечения ожирения, включают орлистат, сибутрамин (в том числе его комбинации с микрокристаллической целлюлозой или с метформин), лираглутид и семаглутид. Также в настоящее время исследование по биоэквивалентности проходит биосимиляр тирзепатида, зарегистрированного для лечения ожирения с США и Европе (табл.).

Орлистат

Ингибитор желудочно-кишечной липазы орлистат снижает массу тела без учета эффекта плацебо на 3,16% (95% ДИ: 2,78–3,53%), предполагаемая общая потеря веса при его приеме составляет 5–6% [10]. Препарат блокирует всасывание примерно 25–30% поступающих с пищей жиров. Орлистат следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением всасывания или нефролитиазом, а также при терапии L-тироксина, варфарина, иммунодепрессантами или другими лекарственными средствами, всасывание которых может быть нарушено приемом орлистата.

Сибутрамин

Сибутрамин влияет как на норадренергический, так и серотонинергический пути в гипоталамусе, участвующие в энергетическом балансе, подавляя обратный захват серотонина и норадреналина, которые высвобождаются нейронами гипоталамуса. Он обладает двойным действием: снижает потребление пищи за счет повышения чувства насыщения и ускоряет метаболизм, обеспечивая отрицательный энергетический баланс.

Анализ клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации сибутрамин + метформин (Редуксин® Форте) в сравнении с терапией сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза (Редуксин®) у пациентов с алиментарным ожирением показал, что участники, получавшие сибутрамин, потеряли в среднем 15 кг за 6 мес. терапии, при этом 9 пациентов из 10 снизили вес на 10% и более от исходного уровня [11]. Кроме того, продолжительный прием сибутрамина после первоначального уменьшения веса позволял удерживать результат более эффективно по сравнению с плацебо: у 43% пациентов, применявших это лекарственное средство, сохранилось 80% первоначальной потери веса (10,2 кг за 24 мес.) по сравнению с 16% пациентов, получавших плацебо (4,7 кг за 24 мес.) [12]. У пациентов на фоне использования сибутрамина также наблюдалось значительное улучшение показателей уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), соотношения общего холестерина и ЛПВП, мочевой кислоты, инсулина, соотношения глюкозы к инсулину и С-пептида.

Предсказать эффективность сибутрамина можно при оценке динамики массы тела в первый месяц лечения: при потере веса более чем на 3 кг за 1 мес. можно ожидать уменьшения веса на 10,5 кг. Пациенты, не достигшие снижения массы тела на 3 кг за 3 мес., не имеют существенного снижения веса в течение 1 года.

Таблица. Лекарственные препараты для лечения ожирения

Препарат	Механизм действия	Способ применения и дозировка	Противопоказания	Меры предосторожности	Побочные эффекты
Орлистат	Ингибитор липазы ЖКТ	<i>Per os</i> , по 60 или 120 мг 3 раза/сут. в течение 1 ч после приема пищи, содержащей жир, плюс ежедневный прием поливитаминов	Беременность, грудное вскармливание, холестаза	Может вызвать серьезные повреждения печени, нефролитиаз из-за образования оксалатных камней	Метеоризм, позывы к дефекации, жирный/маслянистый стул, учащенная дефекация и недержание кала
Сибутрамин, в том числе сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая	ИОЗ серотонина, норадреналина и в меньшей степени дофамина в синапсах ЦНС	<i>Per os</i> , по 10 мг утром, ежедневно, независимо от приема пищи. При недостаточной эффективности (снижение массы тела за 1 мес. менее чем на 2 кг) рекомендуется увеличить дозу до 15 мг при условии хорошей переносимости. Разрешенная максимальная длительность лечения – 1 год	Возраст > 65 лет, ИБС, ХСН, ХПН, тяжелое поражение печени, неконтролируемая АГ, нарушения сердечного ритма, тиреотоксикоз, феохромоцитом, глаукома; не рекомендуется прием с СИОЗС, ингибиторами МАО	У всех больных необходим контроль АД и пульса до и во время лечения. Препарат отменяют при двукратном учащении пульса более чем на 10 уд./мин., повышении АД более чем на 10 мм рт. ст., при АД >140/90 мм рт. ст. в случае ранее компенсированной АГ	Тошнота, потеря аппетита, запор, сухость во рту, изменение вкуса, бессонница, головная боль, возбуждение, потливость
Сибутрамин + метформин	ИОЗ серотонина, норадреналина и в меньшей степени дофамина в синапсах ЦНС + сахароснижающий препарат, уменьшающий продукцию глюкозы печенью и повышающий чувствительность тканей к инсулину	При ожирении и СД2 / предиабете – <i>per os</i> 10 мг сибутрамина + 850 мг метформина утром натощак или во время приема пищи. При недостаточной эффективности за 4 нед. (отсутствие снижения массы тела на ≥5%) увеличить дозу до 15 мг сибутрамина + 850 мг метформина. Длительность лечения – 1 год	То же + рСКФ < 30 мл/мин /1,73 м ² (при рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м ² максимальная суточная доза 1000 мг), печеночная недостаточность, ОКС, тяжелая гипоксия; В ₁₂ -дефицитная анемия, алкоголизм, ацидоз, беременность и лактация	То же + должен быть отменен в течение 2 сут. до и после выполнения рентгено-контрастных процедур, больших оперативных вмешательств	То же + кишечный дискомфорт, лактацидоз (редко), дефицит витамина В ₁₂
Лираглутид	Агонист рецепторов ГПП-1	П/к 0,6 мг 1 раз/сут. с последующей стандартной титрацией, увеличение дозы на 0,6 мг 1 раз/нед. для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической дозы 3,0 мг/сут.	Панкреатит, пациенты с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы или пациенты с МЭН-2 или тяжелой печеночной недостаточностью	Оценка прогрессирования диабетической ретинопатии, функции почек, обострений холецистита, контроль пульса и симптомов депрессии / суицидальных мыслей	Тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе, головная боль, утомляемость, диспепсия, панкреатит, кишечная непроходимость и гастроэнтерит
Семаглутид	Агонист рецепторов ГПП-1	П/к 0,25 мг 1 раз/нед., с последующей стандартной титрацией, увеличение дозы на 0,25 мг в неделю с интервалом 1 мес. для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической дозы 2,4 мг/нед.	Панкреатит, пациенты с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы или пациенты с МЭН-2 или тяжелой печеночной недостаточностью	Оценка прогрессирования диабетической ретинопатии, функции почек, обострений холецистита, контроль пульса и симптомов депрессии / суицидальных мыслей	Тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе, головная боль, утомляемость, диспепсия, панкреатит, кишечная непроходимость и гастроэнтерит
Тирзепатид	Агонист рецепторов ГПП-1 и ГИП	П/к 2,5 мг 1 раз/нед. с последующей стандартной титрацией до достижения терапевтической дозы 10–15 мг/нед.	Пациенты с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы или пациенты с МЭН-2	Панкреатит; обострение холецистита; прогрессирование диабетической ретинопатии и нефропатии. Не рекомендован при тяжелых заболеваниях ЖКТ. Требуется оценка пульса и симптомов депрессии / суицидальных мыслей	Тошнота, диарея, рвота, запор, боль в животе, реакция в месте инъекции, утомляемость, выпадение волос, ГЭРБ и повышение уровня сывороточной амилазы и липазы

Примечания: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИОЗ – ингибитор обратного захвата; ЦНС – центральная нервная система; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХПН – хроническая почечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; МАО – моноаминоксидаза; АД – артериальное давление; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ОКС – острый коронарный синдром; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа; МЭН-2 – множественные эндокринные неоплазии 2 типа; ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

При назначении сибутрамина необходимо контролировать сердечно-сосудистые эффекты препарата (см. табл.) [4].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) лираглутид и семаглутид уменьшают аппетит за счет воздействия на рецепторы ГПП-1 в нескольких областях центральной нервной системы (в частности, в стволе головного мозга и гипоталамусе), а также замедляют опорожнение желудка, стимулируют секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы в ответ на гипергликемию, снижают АД за счет стимуляции натрийуреза почками. Оба препарата одобрены для лечения ожирения и СД2 (в более низких дозах) и, кроме сахароснижающего и анорексигенного действия, вызывают снижение риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в этой популяции [13].

Лираглутид

Лираглутид является аналогом ГПП-1, на 97% гомологичным аминокислотной последовательности эндогенного человеческого ГПП-1. Период полувыведения препарата составляет 13 ч, поэтому его используют 1 раз/сут. [14].

Лираглутид обладает значимым эффектом в отношении снижения массы тела у пациентов с ожирением без СД2. В исследовании SCALE введение препарата в дозе 3,0 мг в сочетании с изменением образа жизни привело к снижению массы тела в среднем на 7,5%, тогда как при приеме плацебо в сочетании с изменением образа жизни аналогичное снижение составило лишь 4,0%. Значительно больше пациентов, получавших лираглутид, в сравнении с плацебо достигли уменьшения веса $\geq 5\%$ (61,5 против 38,8%), $>10\%$ (30,5 против 19,8%) и $>15\%$ (18,1 против 8,9%) [15]. В исследовании, изучавшем пациентов с ожирением без СД2 ($n=3731$), но включавшем лиц с предиабетом (61,2% пациентов), в группе лираглутида уменьшение массы тела достигло в среднем $8,0 \pm 6,7\%$ против $2,6 \pm 5,7\%$ в группе плацебо. 63,2% пациентов на лираглутиде и 27,1% в группе плацебо потеряли более 5% массы тела ($p < 0,001$), а 33,1 и 10,6% соответственно сбросили более 10% массы тела ($p < 0,001$). В группе пациентов с исходной нормогликемией частота развития предиабета при использовании лираглутида оказалась в 3,3 раза ниже, а у пациентов с предшествующим предиабетом нормализация углеводного обмена наблюдалась в 4,9 раза чаще, чем в группе плацебо. Лираглутид также повлиял на такие метаболические параметры, как окружность талии (ОТ), уровень инсулина натощак, выраженность дислипидемии, и снизил систолическое и диастолическое АД [14]. Сердечно-сосудистые исходы при терапии лираглутидом 3 мг

не оценивались. При проведении post-hoc-анализа исследования SCALE, включившего 5908 человек, влияния терапии на риск сердечно-сосудистых событий обнаружено не было. При применении лираглутида в дозе 3,0 мг сердечно-сосудистые события были зафиксированы у 8 участников (1,54 события/1000 человеко-лет), в группе сравнения — у 10 (3,65 события/1000 человеко-лет) с отношением рисков 0,42 (95% ДИ: 0,17–1,08) [16].

В исследованиях в клинической практике эффективность лираглутида в снижении массы тела варьировалась от 4,8 до 9,2% за 4–6 мес. Доля пациентов, достигших уменьшения веса более чем на 5%, составляла 32–44% через 3 мес. и 40–65% через 6 мес. терапии [17]. Ежедневная терапия лираглутидом позволяет не только достигать достоверного и клинически значимого снижения массы тела, но и предупреждать развитие побочных эффектов.

В РФ зарегистрирован препарат Энлигрия®, содержащий в своем составе лираглутид 6 мг/мл и выпускаемый компанией «Промомед». Стоит отметить, что полный цикл производства Энлигрия® (от активной субстанции до готовой лекарственной формы) локализован на территории нашей страны. Для синтеза пептидной структуры лираглутида специалисты использовали метод химического синтеза, который позволяет автоматизировать и масштабировать процесс для точного воспроизводства структуры пептида с заданными фармакологическими свойствами с высоким выходом целевого продукта, снизить риск контаминации микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности, что нивелирует выработку антител. Оценка биоэквивалентности и сопоставимости профиля безопасности и переносимости воспроизведенного препарата Энлигрия® (лираглутид 6 мг/мл, «Промомед», Россия) и референтного препарата Саксенда® (лираглутид 6 мг/мл, «Ново Нордиск А/С», Дания) подтвердила аналогичность их физико-химических и биологических свойств. Кроме того, российским специалистам удалось добиться получения субстанции высокого качества и минимизировать образование побочных продуктов: Энлигрия® содержит в 3 раза меньше примесей в сравнении с зарубежным препаратом [18].

Семаглутид

Одобрение использования семаглутида для терапии СД2 и ожирения основано на результатах масштабных оригинальных РКИ, наиболее значимыми из которых стали SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) [19], PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) [20] и STEP (The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) [21]. В исследованиях SUSTAIN семаглутид демонстрировал снижение массы тела по сравнению с другими арГПП-1. Наряду с прочим результаты SUSTAIN 10 показали, что семаглутид имеет преимущества перед лираглутидом по таким параметрам, как сниже-

ние массы тела и количества пациентов, достигших потери веса ≥ 5 и $\geq 10\%$. При этом следует отметить, что подкожное введение семаглутида требуется только 1 раз/нед., тогда как лираглутид необходимо вводить ежедневно. Соответственно в первом случае возможен более высокий комплаенс у пациентов с ожирением.

Влияние семаглутида на потерю веса изучалось в программе исследований STEP. STEP 1 оценивал эффективность семаглутида 2,4 мг подкожно 1 раз/нед. относительно плацебо среди 1961 пациента с ИМТ ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² + ≥ 1 сопутствующим заболеванием, связанным с ожирением, и без СД2. Участники в группе семаглутида потеряли 14,9% своего веса, тогда как в группе плацебо – 2,4% ($p < 0,001$). Уменьшение веса более чем на 20% достигли 32% пациентов, получавших семаглутид. Кроме того, у них отмечались положительные изменения метаболических параметров, таких как ОТ, АД, глюкоза натощак, гликированный гемоглобин, липидные параметры, а также качество жизни. STEP 2 оценивал влияние на массу тела семаглутида 1,0 мг в сравнении с семаглутидом 2,4 мг подкожно 1 раз/нед. у 1595 пациентов с избыточным весом или ожирением и СД2 (средний возраст участников 55 лет, 68 нед. наблюдения). В этом исследовании потеря веса при использовании препарата в дозе 2,4 мг составила 9,6% против 3,4% в группе плацебо и 6,99% в группе семаглутида 1,0 мг. Обращают на себя внимание результаты, полученные на 8–12 нед. наблюдения, когда больные принимали одинаковые дозы семаглутида (0,5–1,0 мг): снижение массы тела имело статистические различия в пользу семаглутида 2,4 мг. В этом исследовании установлено, что не только доза, но и специально подобранная и научно обоснованная концентрация препарата определяет динамику снижения веса, поскольку позволяет максимально эффективно преодолевать патофизиологические барьеры и воздействовать на рецепторы ГПП-1, в частности, в мозговых структурах системы вознаграждения. Именно это определяет выраженное действие семаглутида на формирование рационального пищевого поведения и снижение тяги к сладкой и жирной пище [22].

Хотя и STEP 1, и STEP 2 включали программу консультирования по образу жизни, в рамках STEP 3 проводилась более интенсивная программа вмешательства в образ жизни, включая 8 нед. низкокалорийной диеты (1000–1200 ккал/день) с последующей гипокалорийной диетой (1200–1800 ккал/день) и повышенную физическую активность в течение 60 нед. [23]. Потеря веса оказалась более выраженной при применении семаглутида в сочетании с интенсивным вмешательством в образ жизни, чем при приеме плацебо (16 против 5,7%).

В STEP 4 сравнивалось продолжение терапии семаглутидом с его отменой у взрослых с ИМТ ≥ 30 кг/м² (или ≥ 27 кг/м² с одним сопутствующим заболеванием, связанным с избыточной массой тела) и без диабета [24]. После 20 нед. использования семаглутида 2,4 мг

пациенты были рандомизированы либо в группу семаглутида ($n=535$), либо в группу плацебо ($n=268$). Через 48 нед. пациенты в группе активного препарата потеряли 7,9% своего веса, тогда как группа плацебо набрала 6,9%.

Исследование STEP 5 оценивало эффект семаглутида 2,4 мг подкожно 1 раз/нед. в течение более длительного периода времени [25]. Через 104 нед. потеря веса у пациентов, получавших препарат ($n=152$), достигла -15,2% в группе семаглутида, тогда как в группе плацебо ($n=152$) она составила -2,6% ($p < 0,0001$).

В STEP 8 семаглутид 2,4 мг подкожно 1 раз/нед. ($n=126$) сопоставлялся с лираглутидом 3 мг подкожно 1 раз/нед. ($n=127$) в сочетании (в обоих случаях) с вмешательством в образ жизни [26]. В группе семаглутида у участников наблюдалась потеря веса на 15,8% от исходного уровня, тогда как в группе лираглутида – 6,4% за 68 нед. ($p < 0,001$).

В исследовании SELECT изучалось влияние семаглутида (подкожно 2,4 мг 1 раз/нед.) на развитие сердечно-сосудистых событий и инсульта у 17 605 пациентов с избыточным весом или ожирением без диабета, имеющих установленные ССЗ [27]. Участники, получавшие этот арГПП-1, добились значительно большей в сравнении с плацебо потери веса (9,4 против 0,9%) и имели на 20% более низкий риск серьезных неблагоприятных кардиоваскулярных событий (6,5 против 8,0%) даже с учетом приема кардиопротекторных препаратов, таких как статины. У больных с сердечной недостаточностью, включенных в SELECT, семаглутид значительно снизил частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (суммарную конечную точку сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта), а также комплексных конечных точек сердечной недостаточности (сердечно-сосудистой смерти, госпитализации или срочного посещения больницы из-за сердечной недостаточности) [27].

В исследовании STEP-HFrEF, в котором участвовали 529 пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, семаглутид способствовал существенному снижению веса (13,3 против 2,6%), а также улучшал клиническое течение сердечной недостаточности, переносимость физической нагрузки и снижал частоту возникновения комбинированной конечной точки, включавшей госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, по сравнению с плацебо [28]. В недавнем метаанализе, включавшем 13 исследований с участием 5838 пациентов, было показано, что семаглутид значительно снижает вес в среднем на 10,0% (95% ДИ -11,99 до -8,00), ИМТ (-3,19, 95% ДИ -4,02 до -2,37) и окружность талии (-7,21, 95% ДИ -8,87 до -5,56). Более высокие дозы препарата и более длительное лечение им оказались более эффективными, особенно у пациентов с более выраженным ожирением. Применение семаглутида было результативным в плане снижения веса и умень-

шения сердечно-сосудистых рисков при рекомендуемых недельных дозах $\geq 2,0$ мг в сочетании с изменением образа жизни [29].

В нашей стране зарегистрирован новый препарат Велгия® (ЛП-№ 007100-РГ-RU-031024), содержащий семаглутид в научно обоснованных дозах и концентрациях для контроля массы тела. На территории РФ осуществляется полный цикл производства препарата, что обеспечивает лекарственную независимость от зарубежных производителей. Велгия® выпускается в удобных шприц-ручках, содержащих 5 разных назначаемых дозировок семаглутида: 0,25, 0,5, 1, 1,7 и 2,4 мг/доза. Каждая шприц-ручка рассчитана на четыре применения препарата, т.е. на 1 мес. терапии (1 раз/нед.). Поэтапная титрация Велгия® способствует безопасному и эффективному снижению массы тела. Препарат может назначаться в качестве дополнения к низкокалорийной диете и физической активности для коррекции и контроля массы тела у пациентов с ожирением или с избыточной массой тела при наличии хотя бы одного сопутствующего заболевания [30].

Тирзепатид

Тирзепатид — первый двойной агонист рецепторов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП), одобренный в мире для лечения ожирения. На данный момент в РФ ведется исследование биоэквивалентности биосимиляра тирзепатида, что говорит о возможном его скором появлении в арсенале врачей. Первоначально тирзепатид был одобрен для лечения СД2. Механизм его действия совпадает с таковым у лираглутида и семаглутида, а агонизм в отношении рецепторов ГИП дает дополнительные преимущества с точки зрения контроля аппетита. В исследовании SURMOUNT-1 потеря массы тела при использовании 5, 10 или 15 мг тирзепатида составила -15,0, -19,5 и -20,9% от исходного веса соответственно по сравнению с 3,1% на фоне плацебо [31]. Противопоказания к применению тирзепатида такие же, как для лираглутида и семаглутида.

Выбор препарата

При выборе терапии ожирения стоит оценивать исходную массу тела пациента, возможные риски и имеющиеся сопутствующие заболевания, а также

начальный ответ на лечение и возникновение побочных реакций. При планировании целей по снижению веса учитывается необходимость коррекции рисков сопутствующих заболеваний, а также влияния на существующие осложнения. Так, незначительная потеря веса (на 5–10%) снижает уровень гликемии, АД, концентрацию триглицеридов, улучшает подвижность и качество жизни. При наличии СД2 для нормализации гликемии требуется более выраженное снижение веса. Так, в британском исследовании DiRECT потеря массы тела на 15 кг привела к достижению ремиссии диабета, а при восстановлении веса СД2 развивался вновь [32]. Кроме того, более значимое снижение веса положительно влияет на риски смертности.

Среди одобренных в настоящее время в РФ препаратов наибольшей эффективностью обладает семаглутид в дозе 2,4 мг, хорошо зарекомендовавший себя как в отношении качественного контроля гликемии при наличии СД2, так и для эффективного снижения веса. Ему следует отдавать предпочтение в качестве сахароснижающей терапии для контроля гликемии у пациентов с СД2 и ожирением. С учетом результатов исследований SELECT и STEP-HfrEF семаглутид является наиболее предпочтительным вариантом для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

Заключение

Ожирение — серьезная и растущая проблема общественного здравоохранения во всем мире. Появление новых, высокоэффективных лекарственных средств для борьбы с ожирением обеспечивает хорошие результаты лечения, приближающиеся к эффектам бариатрической хирургии. Значимый аспект лечения — не только снижение массы тела, но и удержание полученного результата, что также достигается продолжением терапии. Помимо непосредственного уменьшения веса, важно влияние лечения ожирения на дальнейший прогноз, риски развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний или уже возникших сопутствующих патологий. И в этом контексте многообещающими являются препараты с инкретиновой активностью.

Литература/References

1. Fitch AK, Bays HE. Obesity definition, diagnosis, bias, standard operating procedures (SOPs), and telehealth: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obes Pillars*. 2022; 1: 100004. doi:10.1016/j.obpill.2021.100004.
2. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. М.: 3-46. 2023; 179 с. Доступ: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (дата обращения – 01.11.2024).
3. Ryan DH, Yockey SR. Weight loss and improvement in comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and over. *Curr Obes Rep*. 2017; 6(2): 187–94. doi: 10.1007/s13679-017-0262-y.
4. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. с соавт. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021; 23(4): 311–325. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832.
5. Sherrington A, Newham JJ, Bell R et al. Systematic review and meta-analysis of internet-delivered interventions providing personalized feedback for weight loss in overweight and obese adults. *Obes Rev*. 2016; 17(6): 541–51. doi: 10.1111/obr.12396.
6. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR et al.; Look AHEAD Research Group. Four-year weight losses in the Look AHEAD study: Factors associated with long-term success. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(10): 1987–98. doi:10.1038/oby.2011.230.
7. Karam G, Agarwal A, Sadeghirad B et al. Comparison of seven popular structured dietary programmes and risk of mortality and major cardiovascular events in patients at increased cardiovascular risk: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2023; 380: e072003. doi: 10.1136/bmj-2022-072003.
8. Dinu M, Pagliai G, Angelino D et al. Effects of popular diets on anthropometric and cardiometabolic parameters: An umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2020; 11(4): 815–33. doi: 10.1093/advances/nmaa006.
9. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018; 320(19): 2020–28. doi: 10.1001/jama.2018.14854.
10. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the prevention of diabetes

- in obese subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27(1): 155–61. doi: 10.2337/diacare.27.1.155.
11. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Ушакова С.Е. с соавт. Оценка эффективности снижения веса и безопасности применения сибутраминсодержащих лекарственных препаратов у пациентов с алиментарным ожирением. *Фармация и фармакология*. 2022; 10(3): 289–304. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-289-304.
 12. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27(12): 1437–46. doi: 10.1038/sj.ijo.0802475.
 13. James WPT, Astrup A, Finer N et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomized trial. *Lancet*. 2000; 356(9248): 2119–25. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03491-7.
 14. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов с МНН лираглутид. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=лираглутид&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=4c-c2b604-5e85-4461-908d-c32ad2a79ed1&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения – 01.11.2024).
 15. Marso SP, Bain SC, Consoi A et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
 16. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D et al. Liraglutide 3.0 mg and intensive behavioral therapy (IBT) for obesity in primary care: The SCALE IBT randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(3): 529–36. doi: 10.1002/oby.22726.
 17. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015; 373(1): 11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
 18. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А. с соавт. Российская разработка для лекарственной независимости в эндокринологии: сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости первого отечественного лираглутида. *Фармация и фармакология*. 2023; 11(3): 255–276. doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276.
 19. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(2): 258–66. doi: 10.2337/dc17-0417.
 20. Thethi TK, Pratley R, Efficacy MJJ. Safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(8): 1263–77. doi: 10.1111/dom.14054.
 21. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021; 384(11): 989–1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
 22. Davies M, Faerch L, Jeppesen OK et al.; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 397(10278): 971–84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
 23. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: The STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325(14): 1403–13. doi: 10.1001/jama.2021.1831.
 24. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325(14): 1414–25. doi: 10.1001/jama.2021.3224.
 25. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: The STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022; 28(10): 2083–91. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4.
 26. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: The STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022; 327(2): 138–50. doi: 10.1001/jama.2021.23619.
 27. Deanfield J, Verma S, Scirica BM et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet*. 2024; 404(10454): 773–86. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3.
 28. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA et al.; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2023; 389(12): 1069–84. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
 29. Zhang R, Hou QC, Li BH et al. Efficacy and safety of subcutaneous semaglutide in adults with overweight or obese: A subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1132004. doi: 10.3389/fendo.2023.1132004.
 30. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения – 01.11.2024).
 31. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387(3): 205–16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
 32. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DIRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(5): 344–55. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Титова Виктория Викторовна** — ассистент кафедры эндокринологии института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Ушанова Фатима Омариевна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ORCID: 0000-0001-5512-6899. e-mail: fati_2526@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку: meteora-vica@mail.ru

Рукопись получена 17.10.2024. Рецензия получена 19.11.2024. Принята к публикации 22.11.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

***Victoria V. Titova** — assistant at the Department of Endocrinology Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Fatima O. Ushanova — Can. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID :0000-0001-5512-6899. e-mail: fati_2526@mail.ru

Tatiana Yu. Demidova — D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

*Corresponding author: meteora-vica@mail.ru

Received: 17.10.2024. Revision Received: 19.11.2024. Accepted: 22.11.2024.