

УДК 615.032



## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СНИЖЕНИЯ ВЕСА И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИБУТРАМИНСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Т.Ю. Демидова<sup>1</sup>, М.Я. Измайлова<sup>1</sup>, С.Е. Ушакова<sup>2</sup>, К.Я. Заславская<sup>3</sup>, А.А. Одегова<sup>4</sup>, В.В. Попова<sup>5</sup>, М.Е. Невретдинова<sup>6</sup>, А.Ф. Вербовой<sup>7</sup>, П.А. Белый<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница имени Куваевых» 153025, Россия, г. Иваново, ул. Ермака, д. 52/2

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26а

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 610027, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

<sup>6</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Практика здоровья» 117624, Россия, г. Москва, ул. Скобелевская, д. 1

<sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

<sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

E-mail: t.y.demidova@gmail.com

Получена 10.02.2022

После рецензирования 30.05.2022

Принята к печати 25.06.2022

В статье представлены результаты клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации сибутрамином с метформинном в сравнении с терапией сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой у пациентов с алиментарным ожирением

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность применения препарата сибутрамин в комбинации с метформинном (Редуксин® Форте) в сравнении с терапией препаратом сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой (Редуксин®) у пациентов с алиментарным ожирением.

**Материалы и методы.** Пациенты мужского и женского пола (240 человек) в возрасте от 18 до 65 лет включительно с алиментарным ожирением, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям невключения,

**Для цитирования:** Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова, С.Е. Ушакова, К.Я. Заславская, А.А. Одегова, В.В. Попова, М.Е. Невретдинова, А.Ф. Вербовой, П.А. Белый. 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

© Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова, С.Е. Ушакова, К.Я. Заславская, А.А. Одегова, В.В. Попова, М.Е. Невретдинова, А.Ф. Вербовой, П.А. Белый, 2022

**For citation:** T.Yu. Demidova, M.Ya. Izmailova, S.E. Ushakova, K.Ya. Zaslavskaya, A.A. Odegova, V.V. Popova, M.E. Nevretdinova, A.F. Verbovoy, P.A. Bely. Evaluation of weight reduction efficacy and safety of sibutramin-containing drugs in patients with alimentary obesity. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(3):289-304. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-289-304.

рандомизировались в 2 группы в соотношении 1:1. Одна группа (n=120) получала препарат сибутрамин+метформин (фиксированная комбинация), перорально по 1 таблетке (850 мг + 10 мг) 1 раз в день, вторая группа (n=120) получала препарат сибутрамин+микrokристаллическая целлюлоза (МКЦ) перорально по 1 капсуле (10 мг + 158,5 мг) 1 раз в день утром. На 30±1 день при отсутствии снижения массы тела на 2 кг по сравнению с первым визитом, доза увеличивалась в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Период терапии составил 180 дней. Рандомизационный список был сгенерирован методом генерации случайных чисел. Эффективность и безопасность оценивались по антропометрическим, клинико-лабораторным показателям и опроснику SF-36. Анализовалась доля пациентов, достигших снижения массы тела более, чем на 5% за 6 месяцев терапии, величина и динамика изменения массы тела и индекса массы тела, окружности талии и бёдер, их соотношения, изменения показателей липидного профиля, артериального давления, а также общее количество нежелательных явлений, их частота и характер возникновения.

**Результаты.** Оба лекарственных препарата продемонстрировали эффективность в отношении всех параметров терапии ожирения. При этом, при сравнительном анализе было продемонстрировано статистически значимое преимущество препарата сибутрамин+метформин в форме фиксированной комбинации в отношении доли пациентов, достигших более 5% снижения массы тела, динамики массы тела. Значимые преимущества были показаны в отношении величины изменения индекса массы тела (ИМТ), отмечалось статистически значимое увеличение доли пациентов, перешедших из одной категории ИМТ в другую. К концу исследования абсолютное большинство пациентов перестали соответствовать критерию диагноза «Ожирение». Было также выявлено статистически значимое преимущество препарата сибутрамин+метформин в отношении снижения уровня триглицеридов и уровня липопротеидов низкой плотности. Анализ параметров оценки безопасности сибутрамин+метформин подтверждает высокий профиль безопасности препарата, сравнительный статистический анализ нежелательных явлений по их наличию, тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не выявил межгрупповых различий. Нежелательные явления носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что терапия лекарственными препаратами Редуксин® и Редуксин® Форте обеспечивает выраженное снижение массы тела. Однако применение фиксированной комбинации оказывает более эффективное положительное влияние на показатели липидного профиля и качества жизни пациентов, что, в сочетании с высоким профилем безопасности, доказывает возможность и целесообразность применения лекарственного препарата Редуксин® Форте для лечения ожирения и восстановления метаболического здоровья даже у пациентов без дополнительных нарушений углеводного обмена.

**Ключевые слова:** ожирение; фармакотерапия; сибутрамин; метформин; Редуксин®; Редуксин® Форте

**Список сокращений:** АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; БАД – биологически активная добавка; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ИМТ – индекс массы тела; МС – метаболический синдром; МТ – масса тела; МКЦ – микrokристаллическая целлюлоза; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; НЯ – нежелательные явления; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ОБ – окружность бёдер; ОТ – окружность талии; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТГ – триглицериды; ФА – физическая активность; ХС – холестерин; ЧСС – частота сердечных сокращений.

## EVALUATION OF WEIGHT REDUCTION EFFICACY AND SAFETY OF SIBUTRAMIN-CONTAINING DRUGS IN PATIENTS WITH ALIMENTARY OBESITY

T.Yu. Demidova<sup>1</sup>, M.Ya. Izmailova<sup>1</sup>, S.E. Ushakova<sup>2</sup>, K.Ya. Zaslavskaya<sup>3</sup>, A.A. Odegova<sup>4</sup>, V.V. Popova<sup>5</sup>, M.E. Nevretdinova<sup>6</sup>, A.F. Verbovoy<sup>7</sup>, P.A. Bely<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University  
1, Ostrovityanov Str., Moscow, Russia, 117997

<sup>2</sup> Ivanovo Clinical Hospital named after Kuvaev  
Bld. 2, 52, Ermak Str., Ivanovo, Russia, 153025

<sup>3</sup> National Research Ogarev Mordovia State University,  
Bld. A, 26, Ulyanov Str., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

<sup>4</sup> Kirov State Medical University  
112, K. Marx Str., Kirov, Russia, 610027

<sup>5</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University  
2, Litovskaya Str., Saint-Petersburg, Russia, 194100

<sup>6</sup> Limited Liability Company «The Practice of Health»  
1, Skobelevskaya Str., Moscow, Russia, 117624

<sup>7</sup> Samara State Medical University  
89, Chapayevskaya Str., Samara, Russia, 443099

<sup>8</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

E-mail: t.y.demidova@gmail.com

Received 10 Feb 2022

After peer review 30 May 2022

Accepted 25 June 2022

The article presents clinical study results of the efficacy and safety of combination therapy with sibutramine and metformin (fixed combination) in comparison with sibutramine therapy with microcrystalline cellulose in patients with alimentary obesity. **The aim** is to evaluate the efficacy and safety of using the sibutramine+metformin fixed dose combination (Reduxin® Forte) and compare it with the sibutramine + microcrystalline cellulose combination (Reduxin®) in patients with alimentary obesity in the course of the obesity therapy.

**Materials and methods.** Male and female patients (240 people) aged 18 to 65 years inclusive with alimentary obesity, meeting the inclusion criteria and not meeting the non-inclusion criteria, were randomized into 2 groups in a 1:1 ratio. One group (n=120) received sibutramine+ metformin p. o., 1 tablet (850 mg + 10 mg) once per day, the second group (n=120) received sibutramine+ microcrystalline cellulose (MCC) p. o., 1 capsule (10 mg + 158.5 mg) once per day in the morning. On day 30 ± 1, in the absence of a 2 kg weight loss compared to the first visit, the dose was increased in accordance with the medical instruction. The therapy period was 180 days. The randomization list was generated by the factory method of random numbers. The efficacy and safety were assessed by anthropometric, clinical and laboratory parameters and the SF-36 questionnaire. The proportion of patients who achieved a decrease in body weight by more than 5% in 6 months, the magnitude and dynamics of changes in body weight and body mass index, waist and hip measurements, their ratios, changes in lipid profile, blood pressure, as well as the total number of adverse events, their frequency and nature of occurrence were analyzed.

**Results.** The both drugs have demonstrated efficacy in all parameters of the obesity therapy. At the same time, in a comparative analysis, a statistically significant advantage of therapy with sibutramine + metformin was demonstrated in relation to the proportion of patients who had achieved more than 5% weight loss (body weight dynamics). Significant benefits were shown in terms of the magnitude of the change in body mass index (BMI); there was a statistically significant increase in the proportion of the patients who had switched from one category of BMI to another. By the end of the study, the vast majority of patients had no longer met the criteria for the diagnosis of "Obesity". There was also a statistically significant benefit of sibutramine + metformin in terms of lowering triglycerides and low-density lipoprotein levels. The analysis of the safety parameters of sibutramine + metformin confirms a high safety profile of the drug, a comparative statistical analysis of adverse events in terms of their presence, severity, causal relationship with therapy and outcome have not revealed intergroup differences. Adverse events were transient and did not require discontinuation of therapy.

**Conclusion.** The results of the study showed that therapy with Reduxin® and Reduxin® Forte provides a pronounced decrease in body weight. However, the use of a fixed combination has a more effective positive effect on the lipid profile and patients' quality of life, which, combined with a high safety profile, proves the possibility and expediency of using Reduxin® Forte for the treatment of obesity and restoring metabolic health, even in patients without additional carbohydrate metabolism disorders.

**Keywords:** obesity; pharmacotherapy; sibutramine; metformin; Reduxin®; Reduxin® Forte

**Abbreviations:** AH – arterial hypertension; BP – blood pressure; BAS – biologically active supplement; WHO – World Health Organization; GLP-1 – glucagon-like peptide-1; BMI – body mass index; MS – metabolic syndrome; BW – body weight; MCC – microcrystalline cellulose; LDL – low density lipoproteins; HDL – high density lipoproteins; AE – adverse events; HW – hip width; WM – waist measurement; DM2 – type 2 diabetes mellitus; CVDs – cardiovascular diseases; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; TGs – triglycerides; PhA – physical activity; CS – cholesterol; HR – heart rate.

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью, а также являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1].

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мае 2022 г. составлен отчет о новой пандемии современного человечества, в котором говорится, что 60% граждан в Европе имеют либо избыточный вес, либо страдают ожирением. Распространенность ожирения во всем мире почти утроилась с 1975 года, в основном из-за постепенного перехода к малоподвижному образу жизни и менее здоровому питанию. По оценкам ВОЗ, к 2025 году каждый пятый взрослый человек в мире будет страдать данной патологией. Самый удручающий факт – повсеместно фиксируемый рост ожирения среди детей и подростков [2–4].

Актуальность борьбы с ожирением обусловлена не только его высокой распространенностью, но и негативным влиянием на качество жизни людей

и особенно высоким риском развития различных заболеваний, приводящих к ранней инвалидности и существенному уменьшению продолжительности жизни. Избыточный вес и ожирение являются основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и его осложнений, включая слепоту, ампутацию конечностей и хроническую болезнь почек (ХБП), заболеваний опорно-двигательного аппарата (включая остеоартрит), желудочно-кишечного тракта и системы органов дыхания. Ожирение также связано с некоторыми видами рака, а именно: рак эндометрия, молочной железы, яичников, простаты, печени, желчного пузыря, почек и толстой кишки [5].

Многими исследователями подчеркивается приоритетность коренных изменений образа жизни пациента с ожирением, коррекции его рациона и повышения физической активности (ФА). Однако далеко не всем пациентам удается достичь и/или удерживать целевые антропометрические показатели с помощью только лишь диеты и коррекции ФА. Так, по данным Национального института здоровья США, у 30–60% пациентов, находившихся на терапии при помощи диеты и физических нагрузок, масса тела

(МТ) возвращается к исходной в течение одного года, а через 5 лет – почти у всех пациентов. Таким образом, целесообразность и важность развития дополнительных подходов к снижению веса не вызывает сомнений. На сегодняшний день основные разработки ведутся по двум направлениям: фармакотерапия и хирургическое лечение [6-8].

В соответствии с современными рекомендациями пациенты с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> при наличии 2 или более факторов риска (курение, АД  $> 140/90$  мм рт. ст., повышение уровня ЛПНП выше 160 мг/дл, низкий ( $< 35$  мг/дл) уровень ЛПВП, гипергликемия натощак или нарушение толерантности к углеводам, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (возраст  $< 45$  лет для мужчин и  $< 55$  лет для женщин) или с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> нуждаются в фармакотерапевтическом вмешательстве в качестве дополнения к коррекции режима физических нагрузок и диеты [9]. Исходя из этого, в медикаментозном лечении нуждается подавляющее большинство пациентов с ожирением и избыточной МТ, попадающих в поле зрения практикующих врачей [10]. А с учетом изменения метаболических процессов, связанных с возрастом, и повышения риска развития заболеваний, ассоциированных с повышением массы тела (ССЗ, СД2, НАЖБП и др.) мероприятия, направленные на снижение и контроль веса целесообразно включить в программу диспансеризации и врачебных рекомендаций вне зависимости от специальности.

Фармакологические средства для лечения ожирения подразделяют на препараты центрального (фентермин+топирамат, сибутрамин, флуоксетин), периферического (орлистат) и смешанного (центрального и периферического) действия (термогенные симпатомиметики, гормон роста, андрогены, агонисты ГПП-1, комбинация сибутрамина с метформин) [7, 8]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям, в настоящее время на территории Российской Федерации (РФ) зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, лираглутид, сибутрамин+микрористаллическая целлюлоза (МКЦ), сибутрамин+метформин (фиксированная комбинация). При этом самая широкая доказательная база в настоящий момент имеется у препаратов, содержащих сибутрамин. [8]

Сибутрамин – вещество, обладающее анорексигенным действием, посредством усиления чувства насыщения и уменьшения аппетита. Оно ингибирует обратный захват нейромедиаторов (серотонина и норадреналина), а также увеличивает термогенез, оказывая влияние на бурю жировую ткань [11, 12]. Однако инсулинорезистентность, как ключевое звено практически всех патогенетических «путей» ожирения с его метаболическими, энергетическими, гемодинамическими, воспалительными звеньями, дополнительно привлекает внимание к метформину.

Традиционно одним из основных механизмов действия метформина считается его влияние на инсулинорезистентность путем подавления глюконеогенеза в печени (эндогенной продукции глюкозы). Также препарат снижает абсорбцию глюкозы в кишечнике и, возможно, улучшает поглощение и утилизацию глюкозы периферическими тканями: скелетными мышцами и жировой тканью. Новые данные свидетельствуют о том, что потеря веса, связанная с метформином, обусловлена модуляцией центров регуляции аппетита гипоталамуса, изменениями в микробиоте кишечника и влиянием на процессы старения. Кроме того, метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина (ХС), ЛПНП и триглицеридов (ТГ). Таким образом, метформин обладает рядом плейотропных эффектов, обуславливающих возможность применения препарата при метаболическом синдроме (МС), ожирении, стеатогепатозе и ряде других заболеваний. Важно, что многие из предположительных новых мишеней тесно ассоциированы с ожирением [13]. Назначение метформина клинически значимо для метаболического здоровья, но минимальная динамика снижения веса на его фоне (1–5 кг в год) не позволяет использовать препарат в качестве монотерапии для лечения ожирения [14]. В медикаментозной коррекции алиментарного ожирения используется, в основном, комбинация сибутрамина и метформина [9]. Положительные результаты комбинированного применения фиксированной комбинации сибутрамина и метформина у пациентов с ожирением и другими нарушениями углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, СД2 типа) были показаны в многочисленных клинических исследованиях [15–44]. Показано, что совместное применение сибутрамина с метформином повышает терапевтическую эффективность используемой комбинации у пациентов с избыточной массой тела и нарушениями углеводного обмена.

Перспективным представляется изучение влияния протективных эффектов метформина и синергизма действия комбинации сибутрамина с метформином, объединенных в единой лекарственной форме, в отношении восстановления метаболического здоровья у пациентов с ожирением без дополнительных нарушений углеводного обмена, а также оценка безопасности подобной терапии.

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность и безопасность препарата Редуксин® Форте, в сравнении с препаратом Редуксин®, у пациентов с алиментарным ожирением и влияние фиксированной комбинации сибутрамина и метформина на метаболическое здоровье.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное «Открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности

и безопасности применения препарата Редуксин® Форте, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в сравнении с препаратом Редуксин®, капсулы у пациентов с алиментарным ожирением» проводилось в период с 03.07.2020 г. по 21.05.2021 г. в 5-ти городах Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, г. Иваново, г. Киров, г. Самара, г. Ростов-на-Дону) на базе 8-ми исследовательских центров. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и было разрешено Министерством здравоохранения РФ (№ 304 от 03.07.2020), одобрено Советом по этике Минздрава РФ, а также независимыми этическими комитетами всех клинических центров, принимавших участие в исследовании.

### Дизайн исследования

Пациенты мужского и женского пола (240 человек) в возрасте от 18 до 65 лет включительно с алиментарным ожирением с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям исключения, рандомизировались в 2 группы в соотношении 1:1, рандомизационный список был сгенерирован методом генерации случайных чисел:

1-я группа (n=120) получала препарат сибутрамин+метформин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, перорально по 1 таблетке (850 мг + 10 мг) 1 раз в день утром, не разжевывая и запивая стаканом воды, во время еды в течение 180 дней.

2-я группа (n=120) получала препарат сибутрамин+МКЦ, капсулы перорально по 1 капсуле (10 мг + 158,5 мг) 1 раз в день утром, не разжевывая и запивая стаканом воды, во время еды в течение 180 дней.

Контроль состояния пациента проводился на визитах (V) в исследовательском центре в соответствии с Протоколом. На V3 (30±1 день) при отсутствии снижения массы тела на 2 кг по сравнению с V1 (день 1), нулевая доза увеличивалась. Пациенты группы Сибутрамин+метформин получали по 1 таблетке (850 мг + 15 мг), а пациенты группы сибутрамин+МКЦ – по 1 капсуле (15 мг + 153,5 мг).

Общая продолжительность исследования для каждого пациента составляла не более 191 дня: скрининг – не более 10 дней; рандомизация – не более 1 дня; терапия – не более 180 дней (6 месяцев); завершение исследования – не более 3-х дней. Графическая схема исследования представлена на рисунке 1

### Критерии включения пациентов в исследование

Все пациенты до начала участия в исследовании дали письменное информированное согласие. В исследовании могли принять участие мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом «Алиментарное ожирение», ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> и неэффективным немедикаментозным лечением на мо-

мент скрининга (снижение массы тела < 5% в течение 3-х месяцев лечения). Было получено согласие пациента на изменение диеты, пищевого поведения, увеличение физической активности и соблюдение рекомендаций врача-исследователя на протяжении всего участия в исследовании. Пациенты были предупреждены о необходимости использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3-х недель после его окончания.

### Основные критерии исключения пациентов в исследование

Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата/препарата сравнения, вторичное (симптоматическое) ожирение, сахарный диабет I или II типа в анамнезе и/или на момент скрининга, применение низкокалорийной (< 1600 ккал/сут.) диеты в течение 3-х месяцев до скрининга, прием препаратов на основе сибутрамина ранее, применение лекарственных препаратов, растительных средств или БАД для лечения ожирения в течение менее 3-х месяцев до скрининга, а также ряд других критериев, в том числе нарушение функции печени и/или почек, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) и др.

Решение об исключении пациента из исследования принимал врач-исследователь. Пациент выводился из исследования при неэффективности терапии (снижение массы тела < 5% к V7 относительно V1); увеличение ЧСС в покое ≥ 10 уд/мин или систолического/диастолического давления ≥ 10 мм рт. ст. во время двух визитов подряд; увеличение АД более 145/90 мм рт. ст. дважды при повторном измерении; при появлении в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании; при необходимости назначения запрещенной сопутствующей терапии (глюкокортикоиды, антидепрессанты, гиполлипидемические, гипогликемические препараты, макролиды и др.) или нарушении протокола исследования, в случае отказа пациента от участия в исследовании и по ряду других причин.

Выбор дозировки, режима дозирования, способа введения и длительности терапии исследуемого препарата был основан на данных инструкции по медицинскому применению препаратов сибутрамин+метформин<sup>1</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой и сибутрамин+МКЦ, капсулы<sup>2</sup>; стандарте специализированной медицинской помощи при

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Редуксин® Форте. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c7cab986-bfca-49f5-8b22-61387351e80a](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c7cab986-bfca-49f5-8b22-61387351e80a).

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Редуксин®. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=108c4981-0dbb-4bdc-a3fe-08395333313f](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=108c4981-0dbb-4bdc-a3fe-08395333313f).

ожирении (Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. № 850н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при ожирении»)<sup>3</sup>, Национальных рекомендаций по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний<sup>4</sup>, а также современных клинических исследованиях по изучению эффективности и безопасности препарата сибутрамина, в том числе в комбинации с метформинном [14–30].

Применение исследуемого препарата/препарата сравнения осуществлялось в сочетании с диетотерапией, изменением пищевого поведения и увеличением ФА. Пациентам была рекомендована диета с дефицитом в 600 ккал в сутки от общей калорийности, рассчитанной для пациента, или диета с ограничением употребления жиров. Были даны рекомендации по правильному приему пищи (частое и дробное питание небольшими порциями; тщательное пережевывание пищи; последний прием пищи – не позднее, чем за 3 часа до сна и т. д.), а также было рекомендовано 225–300 мин в неделю ФА умеренной интенсивности или 150 мин в неделю аэробной ФА высокой интенсивности, что эквивалентно тратам в 1800–2500 ккал в неделю.

#### Оцениваемые показатели эффективности и безопасности

В качестве первичной конечной точки эффективности была выбрана частота достижения > 5% снижения массы тела к последнему визиту (V13, 6 месяцев терапии) по сравнению с первым визитом (V1, старт терапии)

Кроме того, дополнительно проводилась оценка доли пациентов, которым потребовалось увеличение дозы исследуемого препарата/препарата сравнения на V3; величины изменения массы тела к V13 (6 мес. терапии) относительно V1; изменение ИМТ (%) к V13 относительно V1; динамика МТ (кг), ИМТ (кг/м<sup>2</sup>), окружность талии, окружность талии/обхват бедер, динамика показателей липидного профиля (ТГ, холестерол общий, холестерол-ЛПНП, холестерол-ЛПВП) и качества жизни (по опроснику SF-36). Оценка эффективности терапии исследуемым препаратом проводилась на V1 – 7, 9, 11, 13. Сбор антропометрических данных (рост, масса тела, окружность талии, обхват бедер) проводился путем измерения.

<sup>3</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 850н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при ожирении». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru>.

<sup>4</sup> Российское кардиологическое общество; Российское научное медицинское общество терапевтов; Антигипертензивная лига; Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный Врач»; Ассоциация клинических фармакологов. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) Санкт-Петербург, 2017. – 164 с. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenije\\_klin\\_rek\\_projekt.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenije_klin_rek_projekt.pdf)

ИМТ определялся методом подсчета (масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>) на основании полученных данных.

Для определения безопасности проводимой терапии оценивались динамика АД, ЧСС, ЭКГ, а также общее количество и частота нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с применением исследуемого препарата/препарата сравнения. Учитывалась доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ и доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ. Изменения лабораторных показателей представляли собой НЯ только в том случае, если они являлись клинически значимыми и/или требовали терапевтического вмешательства.

Оценка нежелательных явлений проводилась у всех пациентов, которые получили хотя бы одну дозу препарата.

#### Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводился в соответствии с требованиями ICH9, Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией и другими применимыми требованиями и законами. Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0., IBM SPSS Statistics 22). Описательная статистика представлялась для всех собранных в ходе исследования показателей эффективности и безопасности. Непрерывные (количественные) данные представлялись с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го процентиля), минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлялись в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ. Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий Шапиро-Уилка, критерий Колмогорова-Смирнова). В случае не Гауссовского распределения для сравнения показателей эффективности и безопасности могли быть использованы непараметрические методы оценки. Уровни значимости и ДИ рассчитывались как двусторонние: если статистическая значимость различий по умолчанию двусторонняя, то она относилась к уровню значимости 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование завершили 228 пациентов (110 пациентов в группе препарата сибутрамин+МКЦ и 118 пациентов в группе препарата сибутрамин+метформин). Оценка эффективности исследуемых препаратов, основанная на статистическом анализе,

показала, что в группе препарата сибутрамин+метформин доля пациентов, достигших более 5% снижения массы тела к моменту окончания терапии (V13 или 6 месяцев), составила 99,15% (117/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 93,64% (103/110). В результате сравнительного анализа частоты достижения более 5% снижения массы тела к V13 были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами. Разница в долях между исследуемыми группами составила 0,0552 (5,52%), 95% ДИ для разницы в долях составил  $[-0,0019; 0,1233]$  ( $[-0,19\%; 12,33\%]$ ). Таким образом, было продемонстрировано, что оба исследуемых препарата обеспечивают клинически значимое снижение массы тела, однако на фоне терапии препаратом сибутрамин+метформин эффект более выражен.

В результате дополнительно проведенного сравнительного анализа частоты пациентов, достигших 5% снижения массы тела к V7 (90±1 день терапии), были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p=0,0016$ ). В группе препарата сибутрамин+метформин доля пациентов, которые достигли 5% снижения массы тела к V7, составила 100,0%, в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 91,67%, что свидетельствует о высокой эффективности проводимой терапии в отношении достижения раннего ответа на терапию. Причем на фоне приема фиксированной комбинация доля ранних ответчиков больше.

Более того, дополнительный анализ показал, что в группе препарата сибутрамин+метформин доля пациентов, достигших снижения массы тела на 10% и более к V13 (180±1 день), составила 93,22% (110/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 80,00% (88/110). Различия между исследуемыми группами были статистически значимыми ( $p=0,0032$ ).

Согласно протоколу, так же оценивалась частота пациентов, которым потребовалось увеличение дозы исследуемого препарата/препарата сравнения на V3 (30±1 день). При отсутствии снижения массы тела на 2 кг по сравнению с V1 пациенты группы сибутрамин+метформин получали по 1 таблетке (850 мг + 15 мг), а пациенты группы сибутрамин+МКЦ – по 1 капсуле (15 мг + 153,5 мг) в день. В группе препарата сибутрамин+метформин доля пациентов, которым потребовалось увеличение дозы, составила 10,17% (12/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 14,55% (16/110) ( $p=0,2416$ ). Таким образом, у абсолютного большинства пациентов наблюдался ответ на терапию при приеме препаратов в минимальной дозе, что позволяет снизить риски развития НЯ и сохранить возможность повышения дозы в случае наступления физиологического эффекта плато.

Масса тела достоверно снижалась в обеих группах, при этом были выявлены статистически значимые различия, подтверждающие преимущества применения препарата сибутрамин+метформин (Рис. 2). Среднее значение изменения массы тела пациентов

к V13 (180±1 день) относительно V1 для всей популяции составило  $-(-14,29\pm 4,97$  кг), для группы препарата сибутрамин+метформин –  $-(-14,99\pm 4,64$  кг), для группы препарата сибутрамин+МКЦ –  $-(-13,54\pm 5,22$  кг). Разница средних величин изменения МТ пациентов к V13 относительно V1 между группами составила 1,45 кг, 95% ДИ составил  $[0,17; 2,74]$  ( $p=0,0272$ ).

Дополнительно был проведен сравнительный анализ снижения массы тела пациентов к V7 (90±1 день) относительно V1 и к V13 (180±1 день) относительно V7 (90±1 день). Среднее значение изменения массы тела пациентов к V7 относительно V1 для всей популяции составило  $-(-8,94\pm 2,69$  кг), для группы препарата сибутрамин+метформин –  $-(-9,28\pm 2,67$  кг), для группы препарата сибутрамин+МКЦ –  $-(-8,59\pm 2,68$  кг).

Среднее значение изменения МТ пациентов к V13 (180±1 день) относительно V7 (90±1 день) для группы препарата сибутрамин+метформин –  $-(-5,62\pm 3,12$  кг), для группы препарата сибутрамин+МКЦ –  $-(-4,54\pm 3,70$  кг).

Таким образом, снижение массы тела наблюдалось в течение всего периода терапии без возникновения эффекта плато.

Разница средних величин изменения МТ пациентов к V7 относительно V1 между группами составила 0,99 кг, 95% ДИ  $[0,28; 1,70]$  и 1,09 кг, 95% ДИ для разницы средних  $[0,21; 1,96]$  величин изменения МТ пациентов к V13 относительно V7 ( $p=0,0148$ ) соответственно.

Показана значимая динамика ИМТ в обеих исследуемых группах. Среднее значение изменения ИМТ (%) к V13 для группы препарата сибутрамин+метформин –  $-(-15,67\pm 4,31\%)$ , для группы препарата сибутрамин+МКЦ –  $-(-12,90\pm 5,36\%)$ , разница средних величин изменения ИМТ (%) между группами составила 1,99 %, 95% ДИ  $[0,76; 3,23]$  и была статистически значимой ( $p=0,0017$ ). Изменения ИМТ к V7 (90±1 день) относительно V1 также были статистически значимыми ( $p=0,0052$ ) и составили 0,94%, 95% ДИ  $[0,28; 1,60]$ ; значимые различия ( $p=0,0129$ ) присутствовали на V13 относительно V7 – разница средних величин изменения ИМТ (%) к V13 между группами составила 1,18%, 95% ДИ  $[0,25; 2,11]$ .

Таким образом, результаты демонстрируют снижение МТ и ИМТ как в абсолютных величинах, так и в процентном соотношении в обеих группах, при этом у группы пациентов, получающих фиксированную комбинацию сибутрамин+метформин, результаты были более значимыми.

Дополнительно был проведен расчет распределения пациентов по категориям в соответствии с показателем ИМТ и оценка частоты пациентов, которые перешли из одной категории в другую (т.е. снизили степень ожирения) на V7 (90±1 день) и V13 (180±1 день) по сравнению с V1. Для распределения пациентов были выделены следующие категории ИМТ (Табл. 1)

Таблица 1 – Категории ИМТ для распределения пациентов

Категория №	Описание
1	Пациенты с ИМТ менее 25 кг/м <sup>2</sup>
2	Пациенты с ИМТ от 25 и менее 30 кг/м <sup>2</sup>
3	Пациенты с ИМТ от 30 и менее 35 кг/м <sup>2</sup>
4	Пациенты с ИМТ от 35 и менее 40 кг/м <sup>2</sup>
5	Пациенты с ИМТ от 40 кг/м <sup>2</sup> и более

Таблица 2 – Показатели количества триглицеридов в группе сибутрамин+метформин и в группе сибутрамин+МКЦ

Визит	Среднее значение количества ТГ, ммоль/л	
	Группа сибутрамин+метформин	Группа сибутрамин+МКЦ
V0	1,71±0,76	1,62±0,65
V7	1,54±0,40	1,50±0,44
V13	1,47±0,40	1,50±0,45

Таблица 3 – Показатели липидного обмена к V13 относительно V1 в группе сибутрамин+метформин и в группе сибутрамин+МКЦ

Липидные фракции, ммоль/л		Группа сибутрамин+метформин	Группа сибутрамин+МКЦ
Общий холестерол	V0	5,12±0,94	5,29±1,03
	V13	4,51±0,91	4,73±0,94
ЛПНП	V0	2,44±1,42	2,71±1,46
	V13	1,8±1,01	2,15±1,11
ТГ	V0	1,71±0,76	1,62±0,65
	V13	1,47±0,40	1,50±0,45
ЛПВП	V0	1,41±0,51	1,47±0,61
	V13	1,48±0,74	1,6±0,78

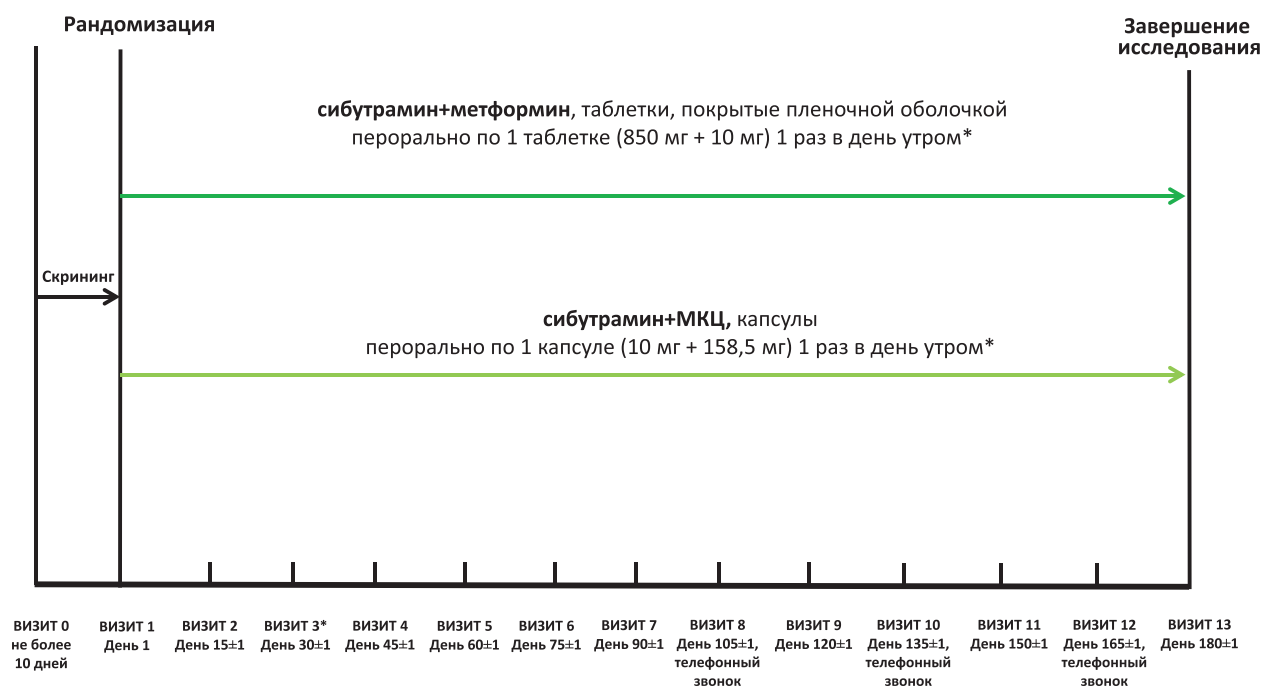


Рисунок 1 – Графическая схема исследования

Примечание: \* – на Визите 3 (30±1 день) при отсутствии снижения массы тела на 2 кг по сравнению с Визитом 1 доза была увеличена. Пациенты группы сибутрамин+метформин получали по 1 таблетке (850 мг + 15 мг), а пациенты группы сибутрамин+МКЦ – по 1 капсуле (15 мг + 153,5 мг).



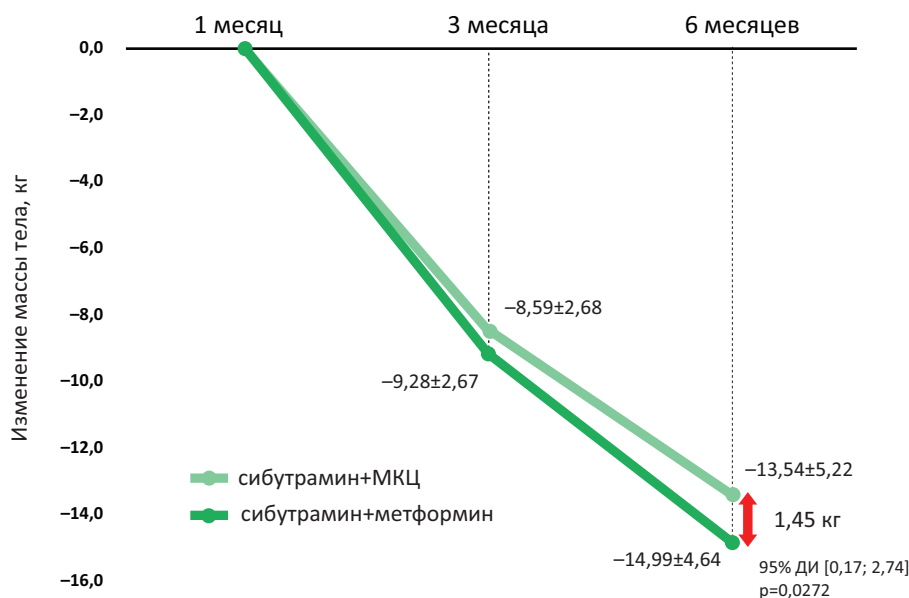


Рисунок 2 – Динамика средних значений величины изменения массы тела пациентов на V1 (1 мес.), V7 (3 мес.) и V13 (6 мес.) в группах сибутрамин+МКЦ и сибутрамин+метформин

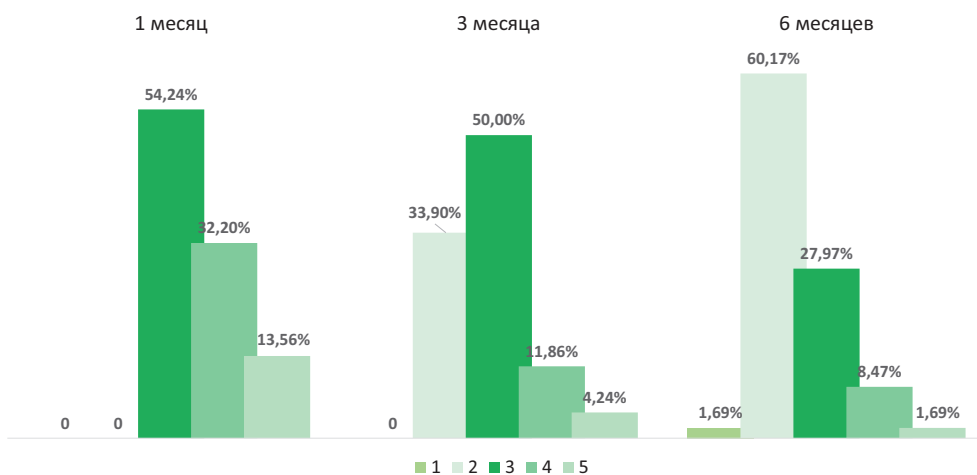


Рисунок 3 – Доля пациентов, которые перешли из одной категории в другую через 3 и 6 месяцев лечения в группе сибутрамин+метформин

Примечание: 1–5 – категории ИМТ в соответствии с таблицей 1.

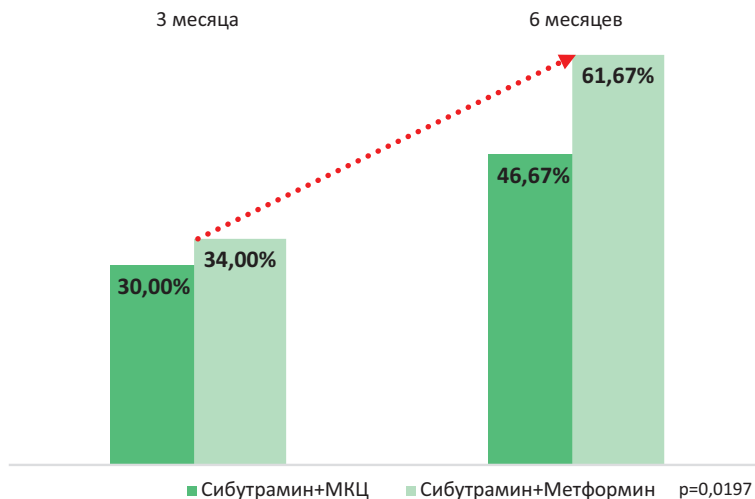


Рисунок 4 – Доля пациентов, достигших к V13 относительно V7 ИМТ менее 30 кг/м², в группе сибутрамин+МКЦ и в группе сибутрамин+метформин

Была проведена оценка частоты пациентов, которые перешли из одной категории ИМТ в другую через 3 и 6 месяцев терапии в обеих группах. На V1 доля пациентов с категорией 3 в группе препарата сибутрамин+метформин составила 54,24% (64/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 52,73% (58/110); доля пациентов с категорией 4 в группе препарата сибутрамин+метформин – 32,20% (38/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 34,55% (38/110); доля пациентов с категорией 5 на V1 в группе препарата сибутрамин+метформин – 13,56% (16/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 12,73% (14/110). На V7 (90±1 день) доля пациентов с категорией 2 в группе препарата сибутрамин+метформин – 33,90% (40/120), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 31,82% (35/110). То есть, можно сказать, что уже через 3 месяца терапии каждый третий пациент перешел в категорию «избыточная масса тела», а более 50% пациентов снизили степень выраженности ожирения. На V13 уже отмечается появление доли пациентов с категорией 1, другими словами, нормализовавших массу тела, в группе препарата сибутрамин+метформин она составила 1,69% (2/118), а в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 0,91% (1/110). При этом абсолютное большинство пациентов в группе препарата сибутрамин+метформин за 6 месяцев терапии перешли из категории «ожирение» в категорию «избыточная масса тела». Так доля пациентов с категорией 2 на V13 в группе препарата сибутрамин+метформин составила 60,17% (71/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 49,09% (54/110). Распределение доли пациентов, принимавших препарат сибутрамин+метформин, в зависимости от степени выраженности ожирения по ИМТ представлено на рисунке 3.

В результате сравнительного анализа частоты пациентов, которые перешли из одной категории ИМТ в другую на V13, были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p=0,0065$ ).

Оценка частоты пациентов, достигших значения ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> на V7 и V13 показала, что уже через 3 месяца терапии доля пациентов, достигших значения ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup>, в группе препарата сибутрамин+метформин, составила 34,17%, а в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 30,00%. Доля пациентов, достигших значения ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> через 6 месяцев терапии, в группе препарата сибутрамин+метформин составила 61,67%, в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 46,67%, разница между группами была статистически значима,  $p=0,0197$  (Рис. 4).

Таким образом, доля пациентов, которые снизили степень ожирения и даже перешли в категорию пациентов с избыточным весом, была достоверно выше в группе сибутрамин+метформин.

При оценке динамики массы тела было показано, что изменение массы тела к каждому визиту статистически значимо различалось между группами препаратов сибутрамин+метформин и сибутра-

мин+МКЦ ( $p<0,05$ ), причем в группе препарата сибутрамин+метформин динамика снижения МТ была более выражена.

Среднее значение массы тела в группе препарата сибутрамин+метформин на V0 составило 99,53±13,53 кг, на V7 – 90,37±12,77 кг, и на V13 это значение составило 84,74±12,23 кг. Среднее значение МТ в группе препарата сибутрамин+МКЦ на V0 составило 99,10±13,62 кг, на V7 – 90,83±13,04 кг, а на V13 – 86,29±13,44 кг.

Динамика окружности талии является важным маркером снижения количества висцерального жира, а значит – снижения риска развития ассоциированных осложнений. В исследовании было установлено, что окружность талии статистически значимо различается к каждому визиту относительно V0 ( $p<0,05$ ) как в группе препарата сибутрамин+метформин, так и в группе препарата сибутрамин+МКЦ. Среднее значение окружности талии в группе препарата сибутрамин+метформин на V0 составило 101,61±12,85 см, V7 – 94,76±12,02 см, V13 – 89,24±11,51 см. Группа препарата сибутрамин+МКЦ продемонстрировала среднее значение окружности талии на V0 – 100,34±13,76 см, V7 – 93,28±12,78 см, V13 – 88,21±12,36 см соответственно.

Таким образом, оба препарата обеспечили уменьшение окружности талии порядка 12 см за 6 месяцев, что свидетельствует об их эффективности в отношении терапии висцерального ожирения.

Результаты показателей отношения окружности талии/обхвата бёдер статистически значимо различаются к каждому визиту относительно V0 ( $p<0,05$ ) как в группе препарата сибутрамин+метформин, так и в группе препарата сибутрамин+МКЦ, что также свидетельствует об эффективности в отношении снижения количества висцерального жира.

Липидный профиль является важнейшим прогностическим фактором в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза и других состояний, ассоциированных с наличием ожирения.

По результатам анализа было установлено значимое различие между визитами в отношении показателей липидного профиля в обеих группах, причем более выраженная динамика наблюдалась в группе пациентов, принимавших сибутрамин+метформин ( $p<0,00062$ ), что связано с дополнительным действием метформина. Так в результате сравнительного анализа величины изменения ТГ (%) к V13 относительно V7 были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p=0,0240$ ). Разница средних значений величины изменения ТГ (%) между группами составила 6,44 %, 95% ДИ для разницы средних составил [0,86; 12,02] (Табл. 2).

При оценке показателей общего холестерина в группе пациентов, принимавших сибутрамин+метформин, также было установлено значимое различие между визитами ( $p<0,00001$ ).

Среднее значение количества общего холесте-

рола в группе препарата сибутрамин+метформин достоверно снижалось: на V0 составило  $5,12 \pm 0,94$  ммоль/л; на V7 –  $4,80 \pm 0,76$  ммоль/л; на V13 –  $4,51 \pm 0,91$  ммоль/л. Также отмечалось снижение в группе препарата сибутрамин+МКЦ: на V0 составило  $5,29 \pm 1,03$  ммоль/л; на V7 –  $4,90 \pm 0,95$  ммоль/л; на V13 –  $4,73 \pm 0,94$  ммоль/л.

Оценка и сравнительный анализ количества холестерина-ЛПНП показали положительную динамику в обеих группах, при этом были выявлены значимые различия между группами препарата сибутрамин+метформин и сибутрамин+МКЦ на V11 ( $p=0,0274$ ) и V13 ( $p=0,0231$ ). Это свидетельствует о более выраженном действии на этот показатель препарата сибутрамин+метформин.

По результатам внутригруппового анализа было установлено значимое различие между визитами в отношении динамики количества холестерина-ЛПНП в группе препарата сибутрамин+метформин ( $p < 0,0088$ ) и в группе препарата сибутрамин+МКЦ ( $p < 0,00001$ ). Динамика показателей липидного профиля представлена в таблице 3. Таким образом, продолжительный прием, более 3-х месяцев, лекарственного препарата сибутрамин+метформин обеспечивает значимое улучшение липидного профиля.

Согласно данным, полученным с помощью опросника качества жизни SF-36, наблюдается выраженная положительная динамика показателей психологического и физического здоровья в обеих группах, при этом в группе препарата сибутрамин+метформин динамика была более выражена.

Динамика среднего балла физического компонента здоровья в группе препарата сибутрамин+метформин составила более 10 баллов (от  $60,99 \pm 9,27$  балла на V1 до  $71,68 \pm 8,76$  балла на V13), а в группе препарата сибутрамин+МКЦ – от  $60,74 \pm 8,58$  балла на V1 до  $71,09 \pm 8,83$  балла на V13, соответственно. Также было показано, что физический компонент здоровья статистически значимо различается к каждому визиту относительно V1 ( $p < 0,05$ ) как в группе препарата сибутрамин+метформин, так и в группе препарата сибутрамин+МКЦ.

Средний балл психологического компонента здоровья также улучшился на 10 баллов: в группе препарата сибутрамин+метформин –  $58,46 \pm 8,98$  балла на V1 и на V13 –  $68,15 \pm 10,98$  балла. Динамика среднего балла психологического компонента здоровья в группе препарата сибутрамин+МКЦ:  $57,22 \pm 10,80$  балла на V1 и на V13 –  $67,95 \pm 10,25$  балла, соответственно. Было установлено, что психологический компонент здоровья статистически значимо различается к каждому визиту относительно V1 ( $p < 0,05$ ) в обеих группах.

### Оценка безопасности

Оценку безопасности проводили с помощью статистического анализа конечных точек безопасности. Состояние участников исследования оценивалось на

предмет возникновения НЯ, данных по АД, ЧСС, ЭКГ на протяжении всего исследования и показателях лабораторных исследований.

Частота пациентов группы сибутрамин+метформин с зарегистрированными случаями НЯ составила 33,33% (40/120), а пациентов группы сибутрамин+МКЦ – 30,00% (36/120). Наиболее частыми НЯ в обеих группах были сухость во рту, головная боль, потливость.

Среди зарегистрированных НЯ – 89,88% (151/168) были легкой степени тяжести, 10,12% (17/168) – средней степени тяжести. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом/препаратом сравнения была оценена как «не связано» в 41,07% (69/168) случаев, как «возможная» – в 22,02% (37/168) случаев, как «вероятная» – в 29,76% (50/168) случаев, как «определенная» – в 2,38% (4/168) случаев, как «сомнительная» – в 4,76% (8/168) случаев. Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что «выздоровление без последствий» отмечалось в 79,76% (134/168) случаев, «улучшение состояния» – в 19,05% (32/168) случаев, исход «неизвестно» – в 1,19% (2/168) случаев.

Таким образом, большинство зарегистрированных НЯ не были связаны с приемом изучаемых препаратов. Важно отметить, что НЯ носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии.

По результатам внутригруппового анализа было установлено значимое различие между визитами, что свидетельствует о наличии положительной динамики в отношении снижения систолического АД в группе препарата сибутрамин+метформин ( $p < 0,00001$ ) и в группе сибутрамин+МКЦ ( $p < 0,2623$ ), а также о наличии положительной динамики диастолического АД в группе препарата сибутрамин+метформин ( $p < 0,0138$ ) и в группе препарата сибутрамин+МКЦ ( $p < 0,0135$ ). В результате сравнительного анализа значимые различия между группами исследуемых препаратов выявлены не были.

В ходе исследования у пациентов не наблюдалось увеличения ЧСС в покое  $\geq 10$  уд/мин или систолического/диастолического давления  $\geq 10$  мм рт. ст. во время двух визитов подряд, не требовалось исключения пациентов или отмены терапии по данным критериям. Также не требовалось исключения пациентов по причине повышения АД.

Не было выявлено негативного влияния изучаемой терапии на показатели ЭКГ, а также показатели клинического и биохимического анализов крови.

В результате сравнительного статистического анализа НЯ по их наличию, тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не было выявлено межгрупповых различий ( $p \geq 0,05$ ). В ходе исследования не было зарегистрировано случаев СНЯ, в том числе летальных исходов и других значимых не-

желательных явлений. Ни одному пациенту не требовалось прекращения терапии в связи с развитием НЯ.

Таким образом, в исследовании доказан высокий профиль безопасности и хорошая переносимость препаратов сибутрамин+МКЦ и сибутрамин+метформин, что также говорит в пользу гипотезы о целесообразности приема сибутрамин+метформин у пациентов с ожирением без дополнительных нарушений углеводного обмена.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование проводилось с целью изучения эффективности и безопасности, а также оценки дополнительных преимуществ фиксированной комбинации сибутрамина и метформина в лечении пациентов с лишним весом.

Сибутрамин успешно используется в клинической практике уже более 15 лет и входит во все клинические рекомендации и стандарты по лечению ожирения.

Последние годы было показано, что метформин, являющийся препаратом первого выбора для лечения пациентов с нарушениями углеводного обмена, обладает потенциалом для более широкого терапевтического применения, демонстрируя плейотропные эффекты в отношении патогенетических звеньев метаболического синдрома и ожирения, что представляется клинически значимым для метаболического здоровья, однако динамика снижения веса на его фоне была минимальна. Поэтому оптимально включение метформина в лечение ожирения и избыточной массы тела в качестве комбинации с другими препаратами, зарегистрированными для лечения данной патологии. В проведенных ранее исследованиях уже было продемонстрировано преимущество применения уникальной фиксированной комбинации метформина с сибутрамином у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена [45, 46]. Сочетание центрального и периферического действия, воздействие на основные патогенетические звенья развития ожирения и ассоциированных коморбидных состояний, эффекты, связанные с облегчением соблюдения и закрепления рациональных привычек питания у пациента а, следовательно, закрепления полученного результата, а также высокий профиль безопасности определяют место лекарственного препарата, содержащего фиксированную комбинацию метформина и сибутрамина (Редуксин® Форте), в клинических рекомендациях и стандартах [1, 8], что делает его своего рода эталоном в лечении ожирения.

Интерес представляет оценка применения данного лекарственного препарата в отношении снижения веса и восстановления метаболического здоровья у пациентов с алиментарным ожирением, в том числе без нарушения углеводного обмена.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний [8],

снижение массы тела на 5% и более является одним из основных критериев оценки ответа на терапию, так как обеспечивает возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением, поддержание достигнутого результата, улучшение качества жизни больных. Так снижение массы тела на 5% и более улучшает мультиорганную чувствительность к инсулину и функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и обеспечивает протективное действие в отношении рисков возникновения СД2 типа. Дальнейшее снижение веса обеспечивает дополнительные преимущества в отношении прогноза кардиометаболических исходов и снижения рисков возникновения не только СД2, но и других, ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата и репродуктивной системы, онкологические заболевания и т.д. [38].

Данные проведенного исследования показали, что доля пациентов, достигших более 5% снижения массы тела к 6 месяцу терапии, в группе препарата сибутрамин+метформин составила 99,15%, в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 93,64%, различия были статистически значимыми. Это подтверждает эффективность взаимодополняющего действия комбинации сибутрамина с метформином в сравнении с сибутрамином в сочетании с МКЦ. Причём важно отметить, что такой высокий ответ на лечение в настоящее время является одним из наиболее результативных по сравнению с применением других вариантов фармакотерапии [46, 47].

За 6 месяцев терапии более 93% пациентов, получавших фиксированную комбинацию сибутрамина и метформина, достигли 10% и более снижения массы тела, что подтверждает высокую эффективность данного вида терапии в отношении достижения истинной цели терапии ожирения – снижению риска развития осложнений, ассоциированных с ожирением, и улучшение прогноза.

Довольно важным показателем как для практикующего специалиста, так и для пациента, является показатель снижения массы в кг. Тем более, что отсутствие наступления эффекта плато является важным мотивирующим фактором и помогает исключить пищевые срывы. Здесь хочется отметить более выраженные значения на фоне комбинированной терапии препаратом сибутрамин+метформин, где уже к 3-му месяцу этот показатель составил порядка 9 кг, а по окончании исследования средняя потеря веса составила почти 15 кг, что было значимо больше, чем в группе сравнения.

Важным моментом является достижение клинически значимого эффекта терапии при применении минимальной дозы препарата. Более, чем 90% пациентов не понадобилось увеличение дозы исследуемого препарата/препарата сравнения. Это позволяет говорить о высокой частоте раннего ответа на терапию даже при приеме минимальной дозы изучаемых пре-

паратов сибутрамина, что может быть особенно важно для пациентов, у которых применение более низкой дозы предпочтительно на фоне сопутствующих заболеваний, а также актуально с точки зрения возможности повышения дозы при длительном (более 6-ти месяцев) лечении, так как это может позволить преодолеть эффект плато в случае его наступления.

ИМТ является основным критерием постановки диагноза ожирения во всём мире и изменение данного показателя также отражает эффективность проводимого лечения. Результаты проведенного исследования подтверждают преимущество фиксированной комбинации сибутрамина и метформина в отношении снижения ИМТ как за 3, так и за 6 месяцев терапии. В итоге ИМТ за полгода терапии снизился на 15,67%, что составило на 2% больше, чем на фоне терапии сибутрамином с МКЦ. В обеих группах было доказано снижение степени ожирения от визита к визиту, а по окончании исследования в группе препарата сибутрамин+метформин более 60% пациентов достигли ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> и перестали соответствовать критерию диагноза «Ожирение».

Помимо ИМТ, важным антропометрическим показателем является окружность талии и соотношение окружности талии к обхвату бёдер. Уменьшение окружности талии является маркёром снижения количества висцерального жира и уменьшения риска развития осложнений. Уменьшение данного показателя порядка 12 см было продемонстрировано на фоне лечения изучаемыми препаратами сибутрамина, наряду с уменьшением соотношения окружности талии к обхвату бёдер.

Стоит отметить, что увеличение продолжительности курса приема до 6-ти месяцев повышает эффективность проводимого лечения, что говорит о целесообразности длительной терапии ожирения с использованием фиксированной комбинации сибутрамина и метформина для снижения массы тела и уменьшения риска осложнений, ассоциированных с ожирением. Эти данные согласуются с российскими и международными клиническими рекомендациями [1, 8, 48].

Безусловно, наряду с антропометрическими показателями, представляется важной оценка влияния терапии на метаболические показатели, в частности, показатели атерогенных фракций крови, поскольку нормализация липидного профиля пациента с ожирением улучшает прогноз в отношении кардиометаболических рисков и свидетельствует о восстановлении метаболического здоровья в целом. Результаты анализа липидного профиля у пациентов продемонстрировали снижение ХС, ТГ, ЛПНП и повышение ЛПВП, причём в группе комбинированной терапии сибутрамина с метформином динамика рассматриваемых параметров была более выражена.

Улучшение качества жизни пациентов с лишним весом является важным параметром достижения суррогатных конечных точек терапии. В ходе исследования было установлено, что лечение рассматриваемыми препаратами сибутрамина сопровождается

лось статистически значимым улучшением состояния по всем оцениваемым шкалам, психологический и физический компонент здоровья статистически значимо различался к каждому визиту

Важнейшей составляющей алгоритма мониторинга безопасной фармакотерапии ожирения является контроль состояния сердечно-сосудистой системы. В ходе исследования параметры ЭКГ, систолического и диастолического АД и ЧСС оставались стабильными в обеих группах препаратов.

В рамках исследования была продемонстрирована хорошая переносимость терапии препаратами сибутрамина. В ходе исследования не было зарегистрировано случаев СНЯ, в том числе летальных исходов и других значимых нежелательных явлений. НЯ носили транзиторный характер и не требовали отмены лечения.

Таким образом, комбинированный состав препарата сибутрамин+метформин, объединенный в единой лекарственной форме (фиксированная комбинация), делает его оптимальным и безопасным выбором для достижения терапевтических целей при терапии ожирения и восстановлении метаболического здоровья.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целесообразность и важность снижения массы тела, в том числе при помощи эффективной и безопасной фармакотерапии, является неоспоримым фактом. При этом цели терапии ожирения включают в себя не только снижение массы тела, но и улучшение параметров метаболического здоровья, а также снижение риска развития коморбидных заболеваний и осложнений, ассоциированных с избыточным содержанием висцерального жира.

Проведенное «Открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Редуксин® Форте, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в сравнении с препаратом Редуксин®, капсулы, у пациентов с алиментарным ожирением» показало значимое улучшение в отношении массы тела, окружности талии и ИМТ, а также основных метаболических показателей и качества жизни пациентов на фоне применения фиксированной комбинации сибутрамина и метформина. Полученные данные доказывают эффективность данного вида терапии в отношении нормализации метаболического здоровья, снижения риска развития коморбидных заболеваний и улучшения прогноза у пациентов с ожирением даже без дополнительных нарушений углеводного обмена. Этот факт нашел отражение в изменении инструкции по медицинскому применению рассматриваемого препарата и официальному разрешению применения данного препарата у пациентов с алиментарным ожирением даже без дополнительных нарушений углеводного обмена (НТГ, СД2)<sup>5</sup>. Стоит рассмотреть включение мероприятий по снижению веса,

<sup>5</sup> Государственный реестр лекарственных средств РФ. Редуксин® Форте. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=108c4981-0dbb-4bdc-a3fe-0839533313f](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=108c4981-0dbb-4bdc-a3fe-0839533313f).

в том числе с назначением данного вида терапии, в программы диспансеризации и клинические рекомендации по лечению неинфекционных заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями (ССЗ, СД2, НАЖБП и др.) с целью профилактики развития последних или их осложнений.

С учетом вклада наличия ожирения в патогенез

широкого спектра неинфекционных и даже инфекционных заболеваний и доказанного положительного влияния снижения массы тела на улучшение прогноза пациентов целесообразным является проведение дальнейших клинических исследований для определения новых возможных ниш для применения рассматриваемого вида терапии.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед РУС». Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Т.Ю. Демидова – разработка концепции клинического исследования, анализ результатов, корректировка текста; М.Я. Измайлова – сбор и обработка данных, написание статьи; П.А. Белый – коррекция текста, консолидация результатов, организация проведения статистической обработки; С.Е. Ушакова – сбор и обработка данных, написание статьи; К.Я. Заславская – разработка дизайна и концепции исследования, написание текста; А.А. Одегова – сбор и обработка данных, написание статьи; В.В. Попова – сбор и обработка данных, написание статьи, М.Е. Невретдинова – написание текста статьи и корректура, А.Ф. Вербовой – сбор и обработка данных, написание статьи.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации // *Consilium Medicum*. – 2021. – Т. 23, №4. – С. 311–325. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832.
2. Boutari C., Mantzoros C.S. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on // *Metabolism*. – 2022. – Т. 133. – Art. ID: 155217. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155217.
3. Mohammed M.S., Sendra S., Lloret J., Bosch I. Systems and WBANs for Controlling Obesity // *J. Healthc. Eng.* – 2018. – Vol. 2018. – Art. ID: 1564748. DOI: 10.1155/2018/1564748.
4. Antwi F., Fazylova N., Garcon M.C., Lopez L., Rubiano R., Slyer J.T. The effectiveness of web-based programs on the reduction of childhood obesity in school-aged children: A systematic review // *JBI Libr. Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 10, 42 Suppl. – P. 1–14. DOI: 10.11124/jbisrir-2012-248.
5. Al Kibria G.M. Prevalence and factors affecting underweight, overweight and obesity using Asian and World Health Organization cutoffs among adults in Nepal: Analysis of the Demographic and Health Survey 2016 // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 13, No.2. – P. 129–136. DOI: 10.1016/j.orcp.2019.01.006. Erratum in: *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 13, No.3. – Art. No. 328.
6. Shi Q., Wang Y., Hao Q., Vandvik P.O., Guyatt G., Li J., Chen Z., Xu S., Shen Y., Ge L., Sun F., Li L., Yu J., Nong K., Zou X., Zhu S., Wang C., Zhang S., Qiao Z., Jian Z., Li Y., Zhang X., Chen K., Qu F., Wu Y., He Y., Tian H., Li S. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet*. – 2022. – Vol. 399, No.10321. – P. 259–269. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8.
7. Драпкина О. М., Самородская И. В., Старинская М. А., Ким О. Т., Неймарк А. Е. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов // Коллективная монография, М.: ФГБНМИЦ ТПМ Минздрава России. – Издательство ООО «Силиция-Полиграф», 2021. – 180 с.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, №1. – С. 5–99. DOI: 10.14341/omet12714.
9. Батрак Г.А. Эффективность комбинированной терапии сибутрамином и метформином у пациентов с абдоминальным типом ожирения // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2015. – Т. 20, №3. – С. 59–60.
10. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report // *National Institutes of Health. Obes. Res.* – 1998. – Suppl 2. – P. 51S–209S. Erratum in: *Obes. Res.* – 1998. – Vol. 6, No.6. – Art. No. 464.
11. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике. Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, №3. – С. 18–24. DOI:10.14341/omet2015318-24.
12. Hansen D.L., Toubro S., Stock M.J., Macdonald I.A., Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 68, No.6. – P. 1180–1186. DOI: 10.1093/ajcn/68.6.1180.
13. Рюткина Л.А., Рюткин Д.С. Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей. Медицинский совет. – 2020. – №.7. – С. 108–120. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-7-108-120.
14. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms // *Curr. Opin. Endocrinol.*

- Diabetes. Obes.* – 2014. – Vol. 21, No.5. – P. 323–329. DOI: 10.1097/MED.0000000000000095.
15. Fantino M., Souquet A.M. Effects of metabolite 1 and 2 of sibutramine on the short-term control of food intake in the rat // *Int. J. Obes.* – 1995. – Vol. 1, Suppl. 2. – P. 145.
  16. Connoley I.P., Liu Y.L., Frost I., Reckless I.P., Heal D.J., Stock M.J. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 126, No.6. – P. 1487–1495. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702446.
  17. Cheetham S.C., Viggers J.A., Butler S.A., Prow M.R., Heal D.J. [3H]nisoxetine—a radioligand for noradrenaline reuptake sites: correlation with inhibition of [3H] noradrenaline uptake and effect of DSP-4 lesioning and antidepressant treatments // *Neuropharmacology.* – 1996. – Vol. 35, No.1. – P. 63–70. DOI: 10.1016/0028-3908(95)00134-4.
  18. Шупенина Е.Ю., Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Юренина С.В., Дубровина А.В. Опыт применения сибутрамина у пациентов с ожирением и контролируемой артериальной гипертензией // *Ожирение и метаболизм.* – 2019. – Т. 16, №2. – С. 42–48.
  19. Luscombe G.P., Hopcroft R.H., Thomas P.C., Buckett W.R. The contribution of metabolites to the rapid and potent down-regulation of rat cortical beta-adrenoceptors by the putative antidepressant sibutramine hydrochloride // *Neuropharmacology.* – 1989. – Vol. 28, No.2. – P. 129–134. DOI: 10.1016/0028-3908(89)90048-8.
  20. Janssen P.J., Gardiner S.M., Compton A.M., Bennett T. Mechanisms contributing to the differential haemodynamic effects of bombesin and cholecystokinin in conscious, Long Evans rats // *Br. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 102, No.1. – P. 123–134. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb12143.x.
  21. de Souza B.P., da Silva E.D. Jr., Jurkiewicz A., Jurkiewicz N.H. Influence of acute treatment with sibutramine on the sympathetic neurotransmission of the young rat vas deferens // *Eur. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 738. – P. 118–124. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.05.035.
  22. Brown M., Bing C., King P., Pickavance L., Heal D., Wilding J. Sibutramine reduces feeding, body fat and improves insulin resistance in dietary-obese male Wistar rats independently of hypothalamic neuropeptide Y // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 132, No.8. – P. 1898–1904. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704030.
  23. Шишкова В.Н. Ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений: фокус на фармакотерапию // *Фармация и фармакология.* – 2022. – Т. 10, №1. – С. 19–30. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-3.
  24. Paul D., Allakonda L., Satheeshkumar N. A validated UHPLC-QTOF-MS method for quantification of metformin and teneligliptin in rat plasma: Application to pharmacokinetic interaction study // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2017. – Vol. 143. – P. 1–8. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.05.026.
  25. Li X., Chen Y., Zhao Z., Lu W., Zhou T. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Metformin using Different Models in Diabetic Rats // *Drug Res. (Stuttg.)* – 2016. – Vol. 66, No.10. – P. 547–554. DOI: 10.1055/s-0042-111514.
  26. Ford M.D., Delaney K.A., Ling L.J., Erickson T. Clinical toxicology. – WB Saunders. – 2000.
  27. Stepensky D., Friedman M., Raz I., Hoffman A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the glucose-lowering effect of metformin in diabetic rats reveals first-pass pharmacodynamic effect // *Drug Metab. Dispos.* – 2002. – Vol.30, No.8. – P.861-868. DOI: 10.1124/dmd.30.8.861.
  28. Kappe C., Patrone C., Holst J.J., Zhang Q., Sjöholm A. Metformin protects against lipoapoptosis and enhances GLP-1 secretion from GLP-1-producing cells // *J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, No.3. – P. 322–332. DOI: 10.1007/s00535-012-0637-5.
  29. Murai Y., Ohta T., Tadaki H., Miyajima K., Shinohara M., Fatchiyah F., Yamada T. Assessment of Pharmacological Responses to an Anti-diabetic Drug in a New Obese Type 2 Diabetic Rat Model // *Med. Arch.* – 2017. – Vol. 71, No.6. – P. 380–384. DOI: 10.5455/medarh.2017.71.380-384.
  30. Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Еплева Н.И., Чепурнова М.В. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 // *Биомедицина.* – 2011. – Т. 1, №3. – С. 12–18.
  31. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М., Логвинова О.В. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении // *Ожирение и метаболизм.* – 2016. – Т. 13, №1. – С. 9–15. DOI: 10.14341/omet201619-15.
  32. Bouchoucha M., Uzzan B., Cohen R. Metformin and digestive disorders // *Diabetes Metab.* – 2011. – Vol. 37, No.2. – P. 90–96. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.11.002.
  33. Vettor R., Serra R., Fabris R., Pagano C., Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28, No.4. – P. 942–949. DOI: 10.2337/diacare.28.4.942.
  34. Fujioka K., Seaton T.B., Rowe E., Jelinek C.A., Raskin P., Lebovitz H.E., Weinstein S.P., Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* – 2000. – Vol. 2, No.3. – P. 175–187. DOI: 10.1046/j.1463-1326.2000.00081.x.
  35. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // *Ожирение и метаболизм.* – 2016. – Т.13, №1. – С. 36–44. DOI: 10.14341/omet2016136-44.
  36. Mahmood K., Naeem M., Rahimnadjad N.A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 24, No.1. – P. 20–26. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.10.011.
  37. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // *Clin. Sci. (Lond.)* – 2012. – Vol. 122, No.6. – P. 253–270. DOI: 10.1042/CS20110386.
  38. Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА» // *Ожирение и метаболизм.* – 2018. – Т. 15, №4. – С. 48–58. DOI: 10.14341/omet10076.
  39. Freemark M., Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 107, No.4. – P. E55. DOI: 10.1542/peds.107.4.e55.
  40. Foster G.D., Wadden T.A., Vogt R.A., Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1997. – Vol. 65, No.1. – P. 79–85. DOI: 10.1037//0022-006x.65.1.79.
  41. Sari R., Eray E., Ozdem S., Akbas H., Coban E. Comparison of the effects of sibutramine versus sibutramine plus metformin in obese women // *Clin. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 10, No.3. – P. 179–184. DOI: 10.1007/s10238-009-0080-y.
  42. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H., Melek Ertorer E., Tanaci N., BascilTutuncu N., Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin

- in the treatment of obesity // *Diabetes Obes. Metab.* – 2002. – Vol. 4, No.1. – P. 49–55. DOI: 10.1046/j.1463-1326.2002.00181.x.
43. Baptista T., Uzcátegui E., Rangel N., El Fakih Y., Galeazzi T., Beaulieu S., de Baptista E.A. Metformin plus sibutramine for olanzapine-associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a 12-week double-blind, placebo-controlled pilot study // *Psychiatry Res.* – 2008. – Vol. 159, No.1–2. – P. 250–253. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.01.011.
44. Guerrero-Romero F., Rodríguez-Morán M., Pérez-Fuentes R., Sánchez-Guillén M.C., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Brito-Zurita O., Madero A., Figueroa B., Revilla-Monsalve C., Flores-Martínez S.E., Islas-Andrade S., Rascón-Pacheco R.A., Cruz M., Sánchez-Corona J. Prediabetes and its relationship with obesity in Mexican adults: The Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2008. – Vol. 6, No.1. – P. 15–23. DOI: 10.1089/met.2007.0020.
45. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 9, №1. – С. 17–26. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26.
46. Пьяных О.П., Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С. Преимущества долгосрочного управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 9, №2. – С. 40–48. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48.
47. Mehta A., Marso S.P., Neeland I.J. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence // *Obes. Sci. Pract.* – 2017. – Vol. 3, No.1. – P. 3–14. DOI: 10.1002/osp4.84.
48. Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M., Sharma A.M., Biertho L., Campbell-Scherer D., Adamo K., Alberga A., Bell R., Boulé N., Boyling E., Brown J., Calam B., Clarke C., Crowshoe L., Divalentino D., Forhan M., Freedhoff Y., Gagner M., Glazer S., Grand C., Green M., Hahn M., Hawa R., Henderson R., Hong D., Hung P., Janssen I., Jacklin K., Johnson-Stoklossa C., Kemp A., Kirk S., Kuk J., Langlois M.F., Lear S., McInnes A., Macklin D., Naji L., Manjoo P., Morin M.P., Nerenberg K., Patton I., Pedersen S., Pereira L., Piccinini-Vallis H., Poddar M., Poirier P., Prud'homme D., Salas X.R., Rueda-Clausen C., Russell-Mayhew S., Shiao J., Sherifali D., Sievenpiper J., Sockalingam S., Taylor V., Toth E., Twells L., Tytus R., Walji S., Walker L., Wicklum S. Obesity in adults: a clinical practice guideline // *CMAJ.* – 2020. – Vol. 192, No.31. – P. E875–E891. DOI: 10.1503/cmaj.191707.

## АВТОРЫ

**Демидова Татьяна Юльевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6385-540X. E-mail: t.y.demidova@gmail.com

**Измайлова Марьям Ярагиевна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1385-0245. E-mail: maremizm@gmail.com

**Ушакова Светлана Евгеньевна** – доктор медицинских наук, заведующая поликлиническим отделением ОБУЗ «Ивановская клиническая больница имени Куваевых». ORCID ID: 0000-0002-8903-0948. E-mail: igb2@ivreg.ru

**Заславская Кира Яковлевна** – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

**Одегова Алла Андреевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9691-6969 E-mail: med@kirovgma.ru

**Попова Варвара Валерьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6524-1575. E-mail: varvara-pa@mail.ru

**Невретдинова Мария Евгеньевна** – врач-терапевт ООО «Практика здоровья». ORCID ID: 0000-0003-3008-4594. E-mail: mariamdoc@mail.ru

**Вербовой Андрей Феликсович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6123-5610, E-mail: kaf\_endokrin@samsmu.ru

**Белый Петр Александрович** – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru