

К.А. КОМШИЛОВА, к.м.н., Е.А. ТРОШИНА, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор  
Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛИРАГЛУТИДОМ 3 МГ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ожирение – хроническое заболевание, ассоциированное с кардиометаболическими факторами риска, в первую очередь сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа. В 2016 г. в России зарегистрирован новый препарат для лечения пациентов с ожирением лираглутид 3,0 мг, являющийся аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1. Учитывая актуальность проблемы, приводим клинический случай, демонстрирующий эффективность терапии лираглутидом 3,0 мг/сут у пациентки с ожирением и его влияние на метаболические факторы риска.

**Ключевые слова:** ожирение, лираглутид 3,0 мг/сут, аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1.

K.A. KOMSHILOVA, PhD in medicine, E.A. TROSHINA, Corr. Member of RAS, MD, Prof.  
National Medical Research Centre of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

## EFFICACY OF LIRAGLUTIDE 3 MG THERAPY IN OBESITY AND ASSOCIATED DISEASES

Obesity is a chronic disease associated with cardiometabolic risk factors, primarily cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. In 2016, Russia registered a new drug for treating obese patients - liraglutide 3.0 mg, which is an analogue of human glucagon-like peptide-1. Given the urgency of the problem, we present a clinical case that shows the efficacy of therapy with liraglutide 3.0 mg daily in a patient with obesity, and its effect on metabolic risk factors.

**Keywords:** obesity, liraglutide 3.0 mg once daily, analogue of human glucagon-like peptide-1.

Эпидемия избыточного веса и ожирения является одной из наиболее острых проблем здравоохранения во всем мире. Рост распространенности ожирения и ассоциированных с ним сахарного диабета 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистых (ССЗ) и других заболеваний, представляет собой глобальную медицинскую проблему, сопряженную со значительно возрастающим риском заболеваемости и смертности.

Избыточное накопление жира, в особенности висцерального, является составной частью общего кардиометаболического риска, увеличивающего вероятность развития и прогрессирования ССЗ и СД2, лидирующих среди причин смертности во многих странах мира [1].

Известно, что риск развития сопутствующих ожирению заболеваний повышается по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) и ассоциируется преимущественно с висцеральным типом ожирения, который является независимым от степени ожирения фактором риска развития СД2 и ССЗ. Частота и выраженность инсулинорезистентности, являющейся ключевым звеном в патогенезе метаболического синдрома, возрастают при увеличении общей жировой массы организма, особенно в висцеральной области. Поэтому в первую очередь в комплексном лечении ожирения должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира и связанных с ним факторов риска.

Учитывая вышесказанное, чрезвычайно важным является эффективное лечение ожирения и снижение заболе-

ваемости и смертности от ССЗ, СД2 и их осложнений. Мероприятия, направленные на снижение массы тела, и особенно массы висцерального жира, оказывают благоприятное влияние на большинство метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Даже умеренное снижение массы тела на 5–10% от исходной уже сопровождается выраженным уменьшением частоты сопутствующих заболеваний.

Поскольку основными причинами ожирения является избыточная калорийность пищи в совокупности с малоподвижным образом жизни, основу лечения составляет модификация образа жизни, основанная на коррекции питания и расширении объема аэробных физических нагрузок. Однако не всем пациентам удастся изменить сложившиеся годами привычки в питании, образе жизни и достичь положительных результатов лечения. В таком случае для повышения эффективности терапии ожирения используется фармакотерапия, которая позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела.

Известно, что ИМТ от 18,5 до 25 кг/м<sup>2</sup> является нормальным диапазоном и обусловленные весом вероятные риски для здоровья у лиц с таким ИМТ минимальные, в то время как ожирение (ИМТ 25–30) имеет очевидные доказанные неблагоприятные последствия для здоровья. В то же время некоторые клиницисты все еще придержи-

ваются мнения, что ИМТ  $25 \text{ кг/м}^2$  является слишком низким для использования в качестве критерия диагностики ожирения, тогда как другие утверждают, что диагностировать и лечить ожирение как хроническое заболевание необходимо раньше. Подобное расхождение во мнениях, вероятно, связано с тем, что ИМТ указывает главным образом на объем, а не на распределение жира в организме, которое может быть даже более опасным. При этом независимо от ИМТ висцеральный жир связан с отдельными компонентами метаболического синдрома и является независимым фактором сердечно-сосудистого риска даже при нормальных значениях ИМТ [2, 3].

Учитывая повышенный сердечно-сосудистый риск, при наличии висцерального ожирения медикаментозная терапия может быть назначена уже при  $\text{ИМТ} \geq 27$ . Важно отметить, что фармакотерапия ожирения не используется в качестве монотерапии, а эффективна лишь в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни.

Основными задачами фармакотерапии являются: достижение клинически значимого снижения массы тела (более 10% от исходной массы тела); компенсация имеющихся метаболических нарушений; улучшение переносимости лечения; повышение приверженности больных лечению; предотвращение рецидивов заболевания [4].

Исходя из возложенных на них задач, препараты для лечения ожирения должны иметь установленный механизм действия, клинически значимо снижать массу тела, положительно влиять на сопутствующие ожирению метаболические нарушения (дислипидемию, СД2, ССЗ и т. д.), иметь преходящие побочные эффекты, не вызывать зависимости и быть эффективными и безопасными при длительном применении.

В 2016 г. в России был зарегистрирован препарат для лечения пациентов с ожирением лираглутид 3,0 мг/сут, являющийся аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1.

Лираглутид – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*, имеющий 97% гомологичности аминокислотной последовательности эндогенному человеческому ГПП-1. ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. В исследованиях на животных введение лираглутида приводило к его захвату в специфических областях головного мозга, включая гипоталамус, где лираглутид посредством специфической активации ГПП-1R усиливал сигналы о насыщении и ослаблял сигналы о голоде, тем самым приводя к уменьшению массы тела. Фармакокинетические свойства препарата позволяют его применять 1 раз в день.

Лираглутид уменьшает массу тела у человека преимущественно посредством уменьшения массы жировой ткани за счет уменьшения потребления пищи и регуляции аппетита с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи.

Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозо-

зависимым образом, а также улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы также включает небольшую задержку опорожнения желудка.

Результаты проведенных в мире долгосрочных клинических исследований подтверждают не только значимую эффективность лираглутида 3,0 мг/сут в отношении снижения массы тела у пациентов с ожирением, но и его положительное влияние на метаболические показатели [5–7].

Согласно данным литературы, терапия лираглутидом 3,0 мг/сут в комбинации с модификацией образа жизни является эффективной для лечения и коррекции ассоциированных с ожирением кардиометаболических нарушений, поскольку способствует более эффективному снижению массы тела и жировой ткани в организме и, кроме того, приводит к улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Лечение, включающее прием лираглутида 3,0 мг/сут в комбинации с мероприятиями по модификации образа жизни, является хорошо переносимым, безопасным, эффективным в отношении воздействия на ключевые патофизиологические основы ожирения – абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, что в совокупности способствует снижению общего кардиометаболического риска и улучшению качества и прогноза жизни у данной категории пациентов.

Учитывая актуальность проблемы, приводим клинический случай, демонстрирующий эффективность лечения ожирения лираглутидом 3,0 мг/сут на метаболические факторы риска.

Пациентка Н., 38 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на избыточный вес, отеки нижних конечностей, одышку при физической нагрузке, отсутствие наступления беременности.

Из анамнеза известно: постоянная прибавка массы тела с детства; вес в 28 лет – 70 кг. С 2007 г. на фоне психоэмоциональной нагрузки прогрессирующее увеличение массы тела до 100 кг. Минимальный вес после 18 лет – 70 кг, максимальный – 105 кг. Предпринимались различные попытки снижения массы тела: диеты (–10 кг за 2 недели), прием сибутрамина в дозе 15 мг (снижение массы тела до 85 кг с удержанием веса до 1,5 лет с последующим набором), прием орлистата (отменен в связи с побочными явлениями со стороны ЖКТ). Физические нагрузки – нерегулярные. Аппетит повышен, гиперфагическая реакция на частые стрессы, постоянное подавленное настроение. Наследственность отягощена по ожирению и СД2 по материнской линии. Сопутствующие заболевания – отрицает.

По данным анализа дневника питания выявлено превышение суточной калорийности рациона > 3500 ккал, содержание жиров >150 г (> 40%). Пищевые пристрастия: сладкое, хлеб, выпечка, жирные виды мяса, сливочное масло. Прием пищи 3 раза в сутки, преимущественно в вечернее время.

При осмотре: рост – 159 см, масса тела – 105,3 кг, окружность талии – 107,0 см, ИМТ =  $41,7 \text{ кг/м}^2$ , АД = 125/80 мм рт. ст., ЧСС = 82 уд/мин.

**Данные клиничко-лабораторных обследований:**

■ Липидный спектр: общий холестерин – 5,78 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,89 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,01 ммоль/л, триглицериды – 1,84 ммоль/л.

■ Углеводный обмен: HbA1c = 5,1%, глюкоза плазмы натощак – 5,8 ммоль/л, ОГТТ: глюкоза (0 мин) – 5,37 ммоль/л, глюкоза (120 мин) – 4,55 ммоль/л.

■ Биохимические параметры: креатинин – 70 мкмоль/л, мочевины – 5,01 ммоль/л, мочевины – 323 мкмоль/л, кальций общий – 2,28 ммоль/л, АСТ – 18,4 Ед/л, АЛТ – 19,2 Ед/л.

■ Гормональные анализы: ТТГ – 2,63 мЕД/л, кальцитонин – 1,4 пг/мл, пролактин – 18,3 нг/мл, ИРИ – 17,1 мкЕд/мл, кортизол – 21,3 нмоль/л (ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона).

Таким образом, по результатам обследования были исключены эндокринные причины ожирения (гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперкортицизм). Диагностирована дислипидемия, нарушений углеводного обмена выявлено не было.

По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены эхографические признаки умеренной гепатомегалии, жирового гепатоза, деформации желчного пузыря, диффузных изменений ткани поджелудочной железы (липоматоз).

Учитывая наличие ожирения, отсутствие эффекта на фоне ранее предпринимавших мероприятий по снижению массы тела (в том числе приема медикаментозных препаратов), сложности в удержании массы тела, методом выбора лечения явилась комплексная терапия: рациональное сбалансированное гипокалорийное (1400 ккал) антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, увеличение физической активности – это ежедневные умеренные аэробные физические нагрузки (ходьба 30–40 мин в день) в сочетании с медикаментозной терапией лираглутидом 3,0 мг/сут (раствор для подкожного введения 6 мг/мл; картридж в шприц-ручке 3 мл).

Согласно инструкции препарат вводился подкожно один раз в сутки утром независимо от приема пищи в область живота, бедра или плеча. Начальная доза составляла 0,6 мг/сут, дальше проведена стандартная титрация дозы препарата согласно инструкции: доза увеличивалась на 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости до целевой 3 мг/сут. Противопоказаний к назначению терапии лираглутидом у пациентки не было. Пациентке даны индивидуальные рекомендации по рациональному питанию и режиму физических нагрузок.

Длительность наблюдения и лечения пациентки составила 3 месяца, после чего проведено повторное клиническое и лабораторное обследование, а также анализ эффективности и безопасности проводимой терапии.

**Динамика антропометрических параметров**

Уже через 1 месяц лечения лираглутидом 3,0 мг/сут наблюдалось значимое снижение массы тела на 5,3 кг (-5,0% от исходной), ИМТ уменьшился на 2,1 кг/м<sup>2</sup>, ОТ на 13 см. Через 3 месяца терапии снижение МТ составило

12,3 кг (-11,7% от исходной), ИМТ – 4,9 кг/м<sup>2</sup> (ИМТ = 36,8 кг/м<sup>2</sup>), а ОТ – 20,0 см ( $p = 0,003$ ) соответственно. Таким образом, через 3 месяца терапии достигнуто клинически значимое ( $\geq 10\%$ ) снижение МТ, ИМТ и ОТ, что свидетельствует о клинически значимой эффективности терапии лираглутидом 3,0 мг/сут для снижения МТ и массы висцерального жира (на что косвенно указывает значимое уменьшение ОТ).

**Динамика биохимических параметров**

По истечении 3 месяцев терапии отмечалось значимое улучшение параметров липидного и углеводного обмена. Уровень общего холестерина составил 5,3 ммоль/л (-0,48 ммоль/л), ХС ЛПВП – 1,2 ммоль/л (+0,31 ммоль/л), ХС ЛПНП – 3,7 ммоль/л (-0,31 ммоль/л), триглицериды – 1,5 ммоль/л (-0,34 ммоль/л), глюкозы плазмы натощак – 4,6 ммоль/л (-1,2 ммоль/л).

На основании проведенного анализа биохимических показателей можно сделать заключение о том, что терапия лираглутидом 3,0 мг/сут в комбинации с модификацией образа жизни эффективна для профилактики и коррекции имеющихся нарушений липидного и углеводного обмена, ассоциированных с висцеральным ожирением, что указывает на эффективность комплексной терапии, включающей лираглутид 3,0 мг/сут, для улучшения показателей липидного и углеводного обмена и, таким образом, снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением.

Пациентка на фоне терапии лираглутидом 3,0 мг/сут отметила значительное снижение аппетита, особенно в вечернее время, увеличение чувства насыщения и уменьшение объемов потребляемой пищи. Также пациентка отметила улучшение общего самочувствия, улучшение психоэмоционального состояния и настроения, уменьшение одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение отеков. Терапия лираглутидом 3,0 мг хорошо переносилась, в начале терапии отмечала тошноту, которая носила транзиторный характер. Каких-либо иных побочных эффектов приема лираглутида 3,0 мг за весь период терапии у пациентки отмечено не было. Показатели артериального давления и пульса у пациентки в течение 3 месяцев терапии лираглутидом 3,0 мг/сут регистрировались в пределах целевых значений.

Учитывая значимое снижение массы тела, отсутствие подобных эффектов, терапию лираглутидом 3,0 мг/сут решено было пролонгировать до 1 года.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, суммируя результаты анализа эффективности терапии лираглутидом 3,0 мг/сут в сочетании с модификацией образа жизни у пациентки с ожирением, можно сделать заключение о том, что терапия, включающая прием лираглутида 3,0 мг/сут в течение 3 месяцев, явилась эффективной в отношении снижения массы тела и жировой ткани в организме и, кроме того, привела к улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Представленные данные еще раз доказывают клиническую эффективность лираглутида 3,0 мг/сут в отноше-

нии лечения ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, что полностью согласуется с данными ранее проведенных многочисленных исследований.

Лечение, включающее прием лираглутида 3,0 мг/сут в комбинации с мероприятиями по модификации образа жизни, является хорошо переносимым, безопасным,

эффективным в отношении воздействия на ключевые патофизиологические основы ожирения – абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, что в совокупности способствует снижению общего кардиометаболического риска и улучшению качества и прогноза жизни у данной категории пациентов.



*Работа выполнена в рамках реальной клинической практики по инициативе и при личном участии авторов. Материалы опубликованы при финансовой поддержке компании «Ново Нордиск». «Ново Нордиск» не оказывала влияния на содержание публикации, не участвовала в сборе, обработке и анализе данных. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

*Комшилова К.А. выступает с лекциями от компаний «Ново Нордиск», MSD, Berlin-Chemie, Roshe и др., а также принимает участие в клинических исследованиях, поддерживаемых компаниями «Ново Нордиск».*

*Трошина Е.А. – член Европейского экспертного совета по ожирению; выступает с лекциями от компаний «Ново Нордиск», «Промомед», MSD, Berlinchemie, Roshe и др., является членом консультационных советов, а также принимает участие в клинических исследованиях, поддерживаемых компаниями «Ново Нордиск», «Промомед».*

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998.
2. Bosello O and Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obesity reviews*? 2000, 1: 47-56.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*, 2004, 364(9438): 937–52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
4. Jensen MD, Ryan MD, Donato SM, et al. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society Published by The Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(suppl 2): 5-39.
5. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*, 2013 Feb, 37(2): 322.
6. Dombrowski SU, Knittle K, et al. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, 2014, 348: 2646.
7. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*, 2013 Nov, 37(11): 1514.

# Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

ИНФОРМАЦИОННОЕ  
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ  
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ  
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличает четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама



[www.asurgery.ru](http://www.asurgery.ru)

• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)