

## Влияние различных вес-снижающих препаратов на характеристики пищевого поведения

Г.Г. Засыпкин, <https://orcid.org/0009-0002-9985-7946>, zasyppkin\_gg@almazovcentre.ru

Т.И. Голикова, <https://orcid.org/0000-0003-4376-3721>, golikova\_ti@almazovcentre.ru

Г.А. Матвеев, <https://orcid.org/0000-0002-2695-4924>, matveev\_ga@almazovcentre.ru

А.Ю. Бабенко , <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina\_babenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

### Резюме

**Введение.** Нарушения пищевого поведения (НПП), имеющиеся у пациентов с ожирением, резко снижают приверженность лечению и его эффективность, что обуславливает важность коррекции НПП.

**Цель.** Оценить наличие различных типов пищевого поведения (ПП) у пациентов с ожирением, влияние сибутрамина и лираглутида на ПП, чувство голода и насыщения для оптимизации индивидуального выбора лечения.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 53 пациента с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>), из которых 17 получали лираглутид (3,0 мг/сут) и 36 – сибутрамин (10 мг/сут). Тип ПП определялся с помощью опросника пищевого поведения DEBQ. Опрос проводился до начала и после 6 мес. непрерывного лечения. Шкала VAS использовалась для оценки аппетита.

**Результаты.** Снижение массы тела, уменьшение ИМТ, окружности талии и бедер были статистически значимыми и сопоставимыми в группах лираглутида и сибутрамина ( $p < 0,001$  для всех параметров в обеих группах). Сибутрамин продемонстрировал снижение эмоциогенного типа пищевого поведения (ЭМП) ( $p = 0,003$ ), а лираглутид не оказал влияния на ЭМП. Лечение сибутрамином увеличило выраженность ограничительного типа пищевого поведения (ОПП) ( $p = 0,002$ ); в группе лечения лираглутидом наблюдалась только тенденция к снижению балла по шкале ОПП ( $p = 0,109$ ). Лираглутид и сибутрамин не привели к статистически значимым изменениям экстерналистического типа пищевого поведения. Терапия и сибутрамином, и лираглутидом одинаково привела к значительному уменьшению чувства голода и количества съеденной пищи.

**Заключение.** Лираглутид и сибутрамин оказали схожий эффект снижения массы тела, но по-разному влияли на показатели ПП. Пациенты с ЭМП могут получить больше пользы от сибутрамина, чем от лираглутида. Чем более выраженное нарушение ПП имеется у пациента, тем труднее его корректировать. Опросники, например DEBQ, могут использоваться для индивидуального выбора метода лечения.

**Ключевые слова:** ожирение, пищевое поведение, нарушения пищевого поведения, сибутрамин, лираглутид

**Благодарности.** Работа была выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301).

**Для цитирования:** Засыпкин Г.Г., Голикова Т.И., Матвеев Г.А., Бабенко А.Ю. Влияние различных вес-снижающих препаратов на характеристики пищевого поведения. *Медицинский совет.* 2023;17(9):114–121. <https://doi.org/10.21518/ms2023-185>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Effects of various weight-reducing drugs on eating behavior

German G. Zasyppkin, <https://orcid.org/0009-0002-9985-7946>, zasyppkin\_gg@almazovcentre.ru

Tatiana I. Golikova, <https://orcid.org/0000-0003-4376-3721>, golikova\_ti@almazovcentre.ru

Georgii A. Matveev, <https://orcid.org/0000-0002-2695-4924>, matveev\_ga@almazovcentre.ru

Alina Yu. Babenko , <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina\_babenko@mail.ru

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

### Abstract

**Introduction.** Eating disorders (ED) in obese patients dramatically reduce adherence to treatment and its effectiveness, which determines the importance of correcting ED.

**Aim.** To evaluate the presence of various types of eating behavior (EB) in obese patients, the effect of sibutramine and liraglutide on EB, hunger and satiety to optimize individual treatment choice.

**Materials and methods.** The study included 53 obese patients (BMI over 30 kg/m<sup>2</sup>), of whom 17 received liraglutide (3.0 mg/day) and 36 – sibutramine (10 mg/day). The type of EB was determined using the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). The survey was conducted before and after 6 months of continuous treatment. The VAS scale was used to assess appetite.

**Results.** The decrease in body weight, BMI, waist and hip circumference was statistically significant and comparable in the liraglutide and sibutramine groups ( $p < 0.001$  for all parameters in both groups). Sibutramine showed a decrease in emotional eating behavior (EmEB) ( $p = 0.003$ ), and liraglutide had no effect on EmEB. Treatment with sibutramine increased the severity of restrained eating behavior (REB) ( $p = 0.002$ ); in the treatment group with liraglutide, there was only a tendency to decrease the score on the REB scale ( $p = 0.109$ ). Liraglutide and sibutramine did not lead to statistically significant changes in external eating behavior (ExEB). Therapy with both sibutramine and liraglutide equally led to a significant reduction in hunger and the amount of food eaten.

**Conclusions.** Liraglutide and sibutramine had a similar weight reduction effect, but they have different effects on EB indicators. Patients with EmEB may benefit more from sibutramine than from liraglutide. The more pronounced the violation of EB is in the patient, the more difficult it is to correlate. Questionnaires, for example DEBQ, can be used for an individual choice of treatment method.

**Keywords:** obesity, eating behavior, eating disorders, sibutramin, liraglutide

**Acknowledgments.** The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2022-301).

**For citation:** Zasyupkin G.G., Golikova T.I., Matveev G.A., Babenko A.Yu. Effects of various weight-reducing drugs on eating behavior. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-185>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время распространенность ожирения в мире составляет 16,1% среди взрослого населения<sup>1</sup>, в Российской Федерации – около 30% [1]. Ожирение ассоциировано с высоким кардиометаболическим риском и способствует развитию не только СД 2 типа, но и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что приводит к снижению работоспособности, ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. Таким образом, коррекция массы тела является первоочередной задачей для снижения рисков развития ССЗ и СД2. Краеугольным камнем лечения ожирения является модификация образа жизни, включающая изменение пищевого поведения (ПП), увеличение физической активности. Однако нарушения ПП (НПП), которые часто встречаются у пациентов с ожирением, резко снижают приверженность вышеуказанным мерам и их эффективность. По этим причинам коррекция НПП так же важна, как и снижение массы тела. Тем временем НПП различны по своим характеристикам и проявлениям, и их коррекция требует различных подходов.

На основе голландского опросника пищевого поведения DEBQ (The Dutch Eating Behavior Questionnaire) различают ограничительный, экстернальный и эмоциогенный тип ПП [2].

Ограничительное ПП (ОПП) характеризуется попытками самоограничения в приемах пищи, но за периодами самоограничений следуют периоды переизбытка с повторным набором массы тела. Этот тип ПП характеризуется повышенным чувством голода.

Экстернальное ПП (ЭкСПП) связано с повышенной реакцией на внешние раздражители, такие как внешний вид пищи, вид людей, которые едят, реклама продуктов

питания и т. д., а не на внутренние гомеостатические стимулы для потребления пищи (уровень глюкозы в крови и свободных жирных кислот, наполненность желудка, перистальтика при голоде и т. д.). Почти все пациенты с ожирением в той или иной степени демонстрируют такой тип ПП.

У пациентов с эмоциогенным ПП (ЭМПП) стимулом к потреблению пищи является не голод, а эмоциональный дискомфорт. Согласно ряду исследований, ЭМПП связано с наиболее высокой частотой встречаемости при ожирении (примерно 60% пациентов с ожирением имеют высокий балл по шкале ЭМПП) с худшим ответом на вмешательства по снижению массы тела, включая бариатрическую хирургию и терапию агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), и с более частым и значительным возвратом массы тела до исходных значений после предшествующей ее потери в результате вмешательства [3, 4].

Литературные данные о влиянии ЭкСПП на эффективность терапии по снижению массы тела противоречивы. В наших более ранних исследованиях у пациентов с СД2 исходный индекс массы тела (ИМТ) и потеря массы тела на терапии аГПП-1 были сходными у пациентов с различными типами НПП [5]. P. Vatra et al., в свою очередь, не выявили корреляции между степенью выраженности ЭкСПП и эффективностью лечения ожирения у пациентов без СД2 [6]. В то же время С.С. Van Ruiten et al. показали, что пациенты с ЭкСПП имели худший ответ на терапию аГПП-1, хотя корреляция была менее значимой, чем при ЭМПП [4].

ОПП характеризуется попытками пациента контролировать свой рацион, осознавая факт переизбытка, что способствует как снижению частоты ожирения у пациентов с таким типом ПП, так и лучшему реагированию на различные мероприятия по снижению массы тела, включая лечение аГПП-1. Ряд исследований показали корреляцию ОПП со здоровым питанием [7, 8].

<sup>1</sup> World Obesity Atlas 2022. Available at: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>.

Между тем характеристики ПП могут меняться во время мер по снижению массы тела. В частности, препараты центрального действия, которые могут модулировать активность центров голода/насыщения, могут способствовать снижению массы тела у пациентов с НПП и повышать выраженность ОПП.

Модуляция степени ЭМПП является важной, но более сложной задачей, поскольку прием пищи определяется эмоциональными стимулами, и на него с большей вероятностью можно повлиять с помощью психологических техник и препаратов с антидепрессивным (серотонинергическим) механизмом действия. Учитывая высокую распространенность ЭМПП при ожирении, когнитивно-поведенческая и внутриличностная терапия становится стандартом лечения НПП. Однако фармакотерапия в настоящее время становится клинически значимым вариантом [9, 10]. R.J. Wurtman и J.J. Wurtman показали, что потребление легкоусвояемых продуктов с высоким содержанием углеводов приводит к повышению уровня глюкозы в крови и гиперинсулинемии. Высокий уровень глюкозы увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера для триптофана и повышает его уровень в центральной нервной системе, что приводит к увеличению синтеза серотонина. Серотонин – это нейромедиатор, который, действуя на уровне гипоталамических центров, участвует в формировании как чувства сытости, так и эмоционального комфорта [11]. Соответственно, препараты с серотонинергической активностью могут быть более эффективными у пациентов с ЭМПП.

Сибутрамин ингибирует обратный захват серотонина, норадреналина и в меньшей степени дофамина в синапсах центральной нервной системы и в России применяется в сочетании с микрокристаллической целлюлозой и метформином, в том числе в виде фиксированных комбинаций. Сибутрамин обладает двойным механизмом действия: с одной стороны, он ускоряет чувство насыщения, снижая количество потребляемой пищи; с другой стороны, увеличивает расход энергии организмом, что в совокупности приводит к отрицательному энергетическому балансу. Из-за адренергических эффектов этого препарата его запрещено применять у пациентов с серьезными ССЗ, включая неконтролируемую артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, нарушение ритма сердца, но его применение может быть рекомендовано пациентам молодого и среднего возраста с ожирением без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Эти пациенты составляют около 58% всех людей с ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup> в Российской Федерации [12]. Однако как эффективность сибутрамина при различных типах ПП, так и изменения ПП во время лечения сибутрамином практически не изучены. Лишь в одном исследовании было продемонстрировано, что сибутрамин снижает НПП у пациентов с ожирением в ходе 24-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [13], при этом анализ по влиянию на различные типы НПП в этом исследовании не проводился.

Центральным механизмом действия также обладают агПП-1, регулируя чувства голода/насыщения, но эти механизмы отличаются от механизмов действия сибутрамина: агПП-1, в частности лираглутид, усиливают ощущение наполненности желудка и сытости, одновременно уменьшая чувство голода и потребление пищи. В отличие от сибутрамина, лираглутид не увеличивает расход энергии и не влияет на серотонинергические механизмы, что может объяснить упомянутую выше более низкую эффективность агПП-1 при ЭМПП.

Таким образом, **целью** данного исследования была оценка наличия различных типов ПП у пациентов с ожирением, влияния сибутрамина и лираглутида на баллы по шкале различных типов ПП и чувство голода и насыщения для оптимизации индивидуального выбора лечения. Данное исследование было частью проекта, зарегистрированного на ClinicalTrials.gov (NCT01170364)<sup>2</sup>.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 53 пациента с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>), из которых 17 получали агПП-1 лираглутид (3,0 мг/сут) и 36 – редуксин (10 мг/сут). Выбор препарата осуществлялся лечащим врачом на основании анамнеза и клинических данных пациентов (например, противопоказаний к любому из этих препаратов).

Для оценки клинической сопоставимости групп у всех пациентов были собраны следующие исходные данные: пол, возраст, масса тела и ИМТ, окружность талии, окружность бедер, артериальное давление, гликемия натощак, инсулин натощак, индексы HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и HOMA-B (Homeostatic Model Assessment To Quantify Beta-Cell Function), уровень липидов в крови. Массу тела, ИМТ, окружность талии и бедер измеряли повторно через 6 мес. лечения, чтобы сравнить прямой эффект лечения на массу тела. Мы сочли это необходимым, так как снижение массы тела во время лечения является сильным предиктором улучшения качества жизни и приверженности терапии по данным литературы.

Уровни инсулина в сыворотке крови измеряли с помощью автоматизированного биохимического анализатора (Cobas e 411, Roche Diagnostics, Швейцария) с коммерческими наборами для инсулина (инсулин Elecsys, Cobas e; диапазон измерения 1,39–6945 мкМЕ/мл; нормальное значение 17,8–173,0 пмоль/л). Коэффициент пересчета равен пмоль/л × 0,144 = мкМЕ/мл.

Чтобы оценить влияние изучаемых методов лечения на ПП, чувство голода и насыщения, пациенты были опрошены до начала и после 6 мес. непрерывного лечения.

Тип ПП был определен с помощью DEBQ. Анкета содержит пункты, относящиеся к трем шкалам, соответствующим трем типам ПП. Количественное значение по каждой из шкал равно среднему арифметическому ее баллов. Нормальные значения баллов для различных

<sup>2</sup> Studying the Effects of Sibutramine on Eating Behavior. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01170364>.

типов ПП – менее 2,4; 1,8 и 2,7 балла для ОПП, ЭМПП и ЭкСПП соответственно. Более высокие значения отражают доминирующий тип ПП у пациента.

Ответы на вопросы об аппетите оценивались с использованием визуальной аналоговой шкалы (VAS). Утром натощак пациенты отвечали на вопросы: «Насколько вы сыты?», «Сколько вы хотите съесть?» и «Сколько еды вы могли бы съесть сейчас?», и участники выбирали значение от 1 (немного / совсем немного) до 10 (много / очень много).

Для статистического анализа данных используется модель линейной регрессии, MANOVA (факторы: исходное значение признака, группа лечения), критерий Краскела – Уоллиса, U-критерий Манна – Уитни, критерий знакового ранга Уилкоксона, поправка Бонферрони для множественных сравнений, точный критерий Фишера с поправкой Йейтса для непрерывности. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$ SD или медианы ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования был одобрен местным комитетом по этике Национального медицинского

исследовательского центра имени В.А. Алмазова. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие (выписка из протокола №022018-14д от 12.02.2018, выписка из протокола №05072019 от 08.07.2019).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исходные характеристики

Как отмечено ранее, лираглутид принимали 17 пациентов, и 36 пациентов принимали сибутрамин. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в *табл. 1* (медиана ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )). Для тех параметров, которые различаются в зависимости от пола, были проведены отдельные сравнения для мужчин и женщин.

Как видно из *табл. 1*, группы в целом были сопоставимы и не отличались по тем параметрам, которые могли бы повлиять на ПП. Исходная окружность талии была больше в группе лираглутида у женщин, окружность бедер была больше в группе сибутрамина у мужчин. Уровень липопротеидов высокой плотности был ниже у пациентов, получавших лираглутид. Несмотря на это, большинство

● **Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов, Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

● **Table 1.** Baseline characteristics of patients, Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

Параметр	Лираглутид (n = 17)	Сибутрамин (n = 36)	p-критерий	
Возраст, лет	43 (34; 60)	39,5 (30; 47)	0,1	
Масса тела, кг	115 (90; 136)	98,5 (90; 113,5)	0,16	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	37,27 (34,5; 41,4)	35,6 (33,41; 39,69)	0,32	
Окружность талии, см	Все	122 (107; 135)	108 (99,5; 114,5)	0,002
	Мужчины	123,5 (107,5; 142,5)	117 (108; 118)	0,36
	Женщины	121 (107; 126)	106,5 (96; 110)	0,001
Окружность бедер, см	Все	120 (118; 127)	119 (111,5; 125)	0,56
	Мужчины	127,5 (120; 136)	113 (111; 119)	0,03
	Женщины	118 (112; 124)	119,5 (114; 129)	0,25
САД, мм рт. ст.	120 (112; 130)	120 (110; 125)	0,47	
ДАД, мм рт. ст.	70 (70; 70)	70 (65; 80)	0,91	
Глюкоза крови натощак, моль/л	5,45 (5,26; 5,56)	5,31 (5,09; 5,67)	0,36	
Инсулин натощак, пмоль/л	173,55 (115,4; 264,65)	145,9 (100,36; 187,5)	0,28	
НОМА-IR	6,29 (3,74; 9,34)	4,87 (3,34; 6,39)	0,16	
НОМА-B	231,84 (151,8; 370,54)	254,8 (151,3; 350,5)	0,98	
Общий холестерин, моль/л	5,12 (4,46; 5,75)	5,1 (4,26; 5,79)	0,82	
ЛПВП, ммоль/л	Все	1,16 (0,87; 1,25)	1,43 (1,03; 1,58)	0,03
	Мужчины	0,92 (0,84; 1,15)	0,96 (0,68; 1,13)	0,79
	Женщины	1,21 (1,16; 1,32)	1,49 (1,11; 1,65)	0,17
ЛПНП, ммоль/л	3,56 (2,51; 3,78)	3,1 (2,4; 3,66)	0,38	
Триглицериды, ммоль/л	1,42 (1,11; 1,72)	1,37 (0,96; 1,77)	0,37	

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; НОМА-B – индекс секреции инсулина; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

оцениваемых параметров были сопоставимы между группами, и группы можно считать клинически сопоставимыми.

#### Динамика массы тела

Эффективность лираглутида и сибутрамина была сопоставимой. Снижение массы тела, уменьшение ИМТ, окружности талии и бедер было статистически значимым в обеих группах ( $p < 0,001$  для всех параметров в обеих группах). Средняя масса тела сопоставимо снизилась на терапии сибутрамином и лираглутидом ( $p = 0,27$ ), что привело к снижению среднего ИМТ с 37,27 до 33,76 кг/м<sup>2</sup> в группе лираглутида и с 35,60 до 32,88 кг/м<sup>2</sup> в группе сибутрамина ( $p = 0,19$ ). Уменьшение окружности талии также было сопоставимо между группами (медиана – от 122 до 111 см в группе лираглутида и от 108 до 97 см в группе сибутрамина;  $p = 0,15$ ), тогда как окружность бедер уменьшилась несколько больше в группе сибутрамина (медиана – от 120 до 112 см в группе лираглутида и от 119 до 109 см в группе сибутрамина;  $p = 0,012$ ).

#### Влияние на пищевое поведение

Первоначально типы ПП в общей группе были распределены следующим образом: ЭМПП встречался в 96% случаев (только у одного пациента в каждой группе были нормальные значения балла по шкале ЭМПП), ЭксПП – в 62% (53% в группе лираглутида и 67% в группе сибутрамина) и ОПП – в 89% (82% в группе лираглутида и 92% в группе сибутрамина). Таким образом, исходно группы не различались по представленности типов ПП.

Влияние лечения лираглутидом и сибутрамином на ОПП представлено в *табл. 2*. Лечение сибутрамином привело к значительному увеличению балла по шкале ОПП ( $p = 0,002$ ), тогда как у пациентов в группе лечения лираглутидом наблюдалась тенденция к снижению балла по шкале ОПП ( $p = 0,109$ ). 14 из 17 пациентов в группе лираглутида продемонстрировали снижение значений ОПП, только у 2 пациентов наблюдалось увеличение

- **Таблица 2.** Влияние лечения лираглутидом и сибутрамином на пищевое поведение,  $M \pm SD$
- **Table 2.** Effect of treatment with liraglutide and sibutramine on eating behaviour,  $M \pm SD$

Показатель	Лираглутид	Сибутрамин	р-критерий
ОПП до терапии	3,32 ± 0,82	3,01 ± 0,52	0,134
ОПП после 6 месяцев терапии	2,89 ± 1,18	3,48 ± 0,74	0,084
р-критерий	0,109	0,002	–
ЭМПП до терапии	2,91 ± 0,70	3,08 ± 1,24	0,924
ЭМПП после 6 месяцев терапии	2,62 ± 0,74	2,61 ± 1,15	0,689
р-критерий	0,129	0,003	–
ЭксПП до терапии	2,79 ± 0,95	3,03 ± 0,79	0,237
ЭксПП после 6 месяцев терапии	2,65 ± 0,76	2,89 ± 0,80	0,298
р-критерий	0,605	0,336	–

Примечание. ОПП – ограничительное пищевое поведение; ЭМПП – эмоциогенное пищевое поведение; ЭксПП – экстернальное пищевое поведение.

на 1 и 2,5 балла, а у одного пациента изменений зарегистрировано не было. Изменение ОПП по сравнению с исходным уровнем отрицательно коррелировало с исходными значениями (чем оно было выше, тем более выраженное наблюдалось снижение); корреляция была статистически значимой для сибутрамина ( $B = -0,801$ ;  $p = 0,002$ ), но не для лираглутида, вероятно, из-за малого числа пациентов в группе ( $B = -0,526$ ;  $p = 0,157$ ).

Пациенты в группе сибутрамина продемонстрировали значимое снижение балла по шкале и частоты ЭМПП через 6 мес. лечения ( $p = 0,003$ ). В группе лираглутида у 10 из 17 пациентов наблюдалось снижение балла по шкале ЭМПП, однако у других 7 пациентов с ЭМПП произошло незначительное повышение. Таким образом, лираглутид не влияет на ЭМПП. Аналогично ОПП изменения ЭМПП отрицательно коррелировали с исходными значениями; корреляция была статистически значимой для сибутрамина ( $B = -0,467$ ;  $p = 0,001$ ), но не для лираглутида ( $B = -0,383$ ;  $p = 0,104$ ).

Ни лираглутид, ни сибутрамин не приводили к статистически значимым изменениям ЭксПП, однако в обеих группах изменения ЭксПП отрицательно коррелировали с исходными значениями ( $B = -0,975$  и  $p = 0,0003$  для лираглутида и  $B = -0,598$  и  $p = 0,0007$  для сибутрамина).

#### Влияние на чувство сытости и голода

Влияние лираглутида и сибутрамина на чувство сытости и голода представлено в *табл. 3*. Исходные данные в группах не различались.

Терапия как сибутрамином, так и лираглутидом привела к значительному уменьшению чувства голода и количества пищи, которое пациент мог съесть (по своему самочувствию). Эффект был одинаково выражен в обеих группах. Чем сильнее чувство голода исходно, тем значительнее оно снижалось после 6 мес. лечения:  $B = 0,519$ ;  $p < 0,0001$  для лираглутида и  $B = 0,658$ ;

- **Таблица 3.** Влияние лечения лираглутидом и сибутрамином на чувство сытости и голода,  $M \pm SD$
- **Table 3.** Effect of treatment with liraglutide and sibutramine on sensation of fullness and hunger,  $M \pm SD$

Параметр	Лираглутид	Сибутрамин	р-критерий
Чувство сытости до терапии	3,17 ± 3,13	4,53 ± 2,55	0,087
Чувство сытости после 6 месяцев терапии	6,47 ± 2,27	6,39 ± 2,48	0,954
р-критерий	0,0015	0,0002	–
Чувство голода до терапии	4,24 ± 2,68	4,25 ± 2,50	0,931
Чувство голода после 6 месяцев терапии	1,18 ± 1,63	2,64 ± 2,14	0,002
р-критерий	0,0003	0,0006	–
Количество еды, потребляемое до терапии	4,88 ± 3,00	4,25 ± 2,41	0,376
Количество еды, потребляемое после 6 месяцев терапии	2,41 ± 1,91	3,31 ± 1,95	0,141
р-критерий	0,017	0,016	–

$p < 0,0001$  для сибутрамина. Чем больше пациент ел исходно, тем большим было снижение этого параметра после лечения:  $B = 1,001$  и  $p < 0,0001$  для лираглутида и  $B = 0,658$  и  $p < 0,0001$  для сибутрамина. Чем сильнее было чувство сытости исходно, тем менее значительно оно увеличивалось после 6 мес. лечения:  $B = -0,709$  и  $p = 0,0009$  для лираглутида и  $B = -0,517$  и  $p = 0,0011$  для сибутрамина.

Снижение чувства голода было более выраженным в группе лираглутида, чем в группе сибутрамина, однако улучшение чувства сытости было сопоставимо при сравнении между группами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что, несмотря на схожий эффект снижения массы тела, лираглутид и сибутрамин несколько по-разному влияют на показатели ПП.

Как уже отмечено, потеря массы тела (и, как следствие, снижение ИМТ) была одинаковой в обеих группах ( $p = 0,26$  для массы тела и  $p = 0,87$  для ИМТ). Согласно данным литературы, снижение массы тела само по себе может влиять на качество жизни пациентов и приверженность к терапии, повышая их. Так как ОПП ассоциировано со здоровым стереотипом питания, тот факт, что лечение сибутрамином привело к увеличению степени выраженности ОПП, можно рассматривать как отражение более высокой приверженности к ограничениям в питании, более здоровому стереотипу питания. Сибутрамин также приводил к уменьшению проявлений ЭМПП, что может быть полезным для пациентов с этим доминирующим типом. Терапия сибутрамином может не только привести к снижению массы тела, но и снизить степень тревожности и депрессии, что также объясняет влияние на ПП, сопровождающее лечение сибутрамином. Как отмечалось в более раннем исследовании и подтверждено в нашей работе, у большинства пациентов имеется ЭМПП [5, 13]. У этих пациентов причиной переживания являются эмоциональные факторы, но не чувство голода. Таким образом, эффекты, опосредованные аГПП-1 (снижение чувства голода), оказывают незначительное влияние. Это подтверждается работами, показавшими более низкую эффективность лираглутида при ЭМПП [4, 14–16] и отсутствие влияния лираглутида на репрезентацию ЭМПП у пациентов как с ожирением [17], так и с СД2 и ожирением [4, 18]. Следует отметить, что при более коротких периодах наблюдения (3 мес.) в некоторых исследованиях отмечалось кратковременное улучшение шкалы ЭМПП [18, 19] с потерей этого эффекта к 6-му месяцу терапии [17]. Улучшение на ранних сроках можно объяснить улучшением эмоционального статуса при значительной потере массы тела. Снижение воздействия лираглутида на центральные механизмы регуляции аппетита и ПП с течением времени объясняется развитием резистентности и тахифилаксии [20, 21]. Лечение сибутрамином позволило повысить эффективность лечения ожирения у пациентов с ЭМПП. Наше исследование является первым, описывающим снижение представленности ЭМПП

у пациентов с ожирением, получавших сибутрамин. Недавно сходные результаты были отмечены для фиксированной комбинации сибутрамина + метформина: число пациентов с ЭМПП сократилось в 4,7 раза, с ЭкСПП – в 5,8 раза, а с ОПП – в 1,9 раза [22].

Лираглутид, по-видимому, относительно нейтрален с точки зрения типов ПП. Оба препарата значительно усиливали чувство сытости и уменьшали чувство голода и количество пищи, которое мог съесть пациент, однако влияние лираглутида на чувство голода было более выраженным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование показало, что пациенты с ЭМПП могут получить больше пользы от сибутрамина, так как такая терапия будет способствовать нормализации пищевых привычек и удержанию достигнутых результатов по снижению веса. Принимая во внимание значительную разницу в стоимости и доступности этих двух методов лечения, для пациентов, не имеющих противопоказаний, возможно, было бы более экономически эффективно начать с сибутрамина. В то же время у пациентов, основной проблемой которых является сам голод, лечение лираглутидом могло бы оказать более положительное влияние. Для уточнения полученных результатов целесообразно продолжение исследований на большей выборке.

Персонализация выбора метода лечения широко распространенных хронических заболеваний, таких как ожирение, стала важной задачей современной медицины. Однако использование таких подходов, как генетические исследования, сложные гормональные методы и т.д., очень дорого и имеет очень ограниченное применение в клинической практике. В повседневной работе гораздо больше подходят методы, которые могут быть реализованы непосредственно на приеме у врача. С этой точки зрения доступны опросники, например DEBQ, которые обеспечивают экономически эффективный подход. Они могут быть заполнены пациентом в течение короткого периода времени, непосредственно перед встречей с врачом, и последний может использовать результаты для выбора метода лечения непосредственно во время приема.

Еще одной интересной находкой нашей работы является корреляция между исходными и конечными баллами по шкалам DEBQ. Наши более ранние результаты продемонстрировали прямую взаимосвязь между исходной выраженностью повышения метаболических показателей (ИМТ, гликированный гемоглобин, ТГ): чем выше был исходный уровень, тем больше была степень снижения [5]. В отношении ПП связь носит негативный характер: чем более выраженное НПП имеется у пациента, тем труднее добиться его обратной динамики. Эти данные подчеркивают актуальность привлечения психологов к лечению пациентов с выраженными НПП. 

Поступила / Received 20.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2023

Принята в печать / Accepted 10.05.2023

## Список литературы / References

- Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A., Breda J., Jewell J., Rakovac I. et al. Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors. *Obes Facts*. 2019;12(1):103–114. <https://doi.org/10.1159/000493885>.
- Van Strien T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A., Defares P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional, and External Eating Behavior. *Int J Eat Disord*. 1986;5(2):295–315. [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(198602\)5:2%3C295::AID-EAT2260050209%3E3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1098-108X(198602)5:2%3C295::AID-EAT2260050209%3E3.0.CO;2-T).
- Canetti L., Berry E.M., Elizur Y. Psychosocial predictors of weight loss and psychological adjustment following bariatric surgery and a weight-loss program: the mediating role of emotional eating. *Int J Eat Disord*. 2009;42(2):109–117. <https://doi.org/10.1002/eat.20592>.
- Van Ruiten C.C., Ten Kulve J.S., van Bloemendaal L., Nieuwoudorp M., Veltman D.J., Ilzerman R.G. Eating behavior modulates the sensitivity to the central effects of GLP-1 receptor agonist treatment: a secondary analysis of a randomized trial. *Psychoendocrinology*. 2022;137:105667. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105667>.
- Babenco A.Y., Savitskaya D.A., Kononova Y.A., Trofimova A.Y., Simanenkov A.V., Vasilyeva E.Y., Shlyakhto E.V. Predictors of Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *J Diabetes Res*. 2019;1365162. <https://doi.org/10.1155/2019/1365162>.
- Batra P., Das S.K., Salinardi T., Robinson L., Saltzman E., Scott T. et al. Eating behaviors as predictors of weight loss in a 6 month weight loss intervention. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(11):2256–2263. <https://doi.org/10.1002/oby.20404>.
- Beiseigel J.M., Nickols-Richardson S.M. Cognitive eating restraint scores are associated with body fatness but not with other measures of dieting in women. *Appetite*. 2004;43(1):47–53. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2004.02.002>.
- Elfhag K., Rössner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obes Rev*. 2005;6(1):67–85. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00170.x>.
- De Jong M., Korrelboom K., van der Meer I., Deen M., Hoek H.W., Spinhoven P. Effectiveness of enhanced cognitive behavioral therapy (CBT-E) for eating disorders: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):573. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1716-3>.
- Bello N.T., Yeomans B.L. Safety of pharmacotherapy options for bulimia nervosa and binge eating disorder. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(1):17–23. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1395854>.
- Wurtman R.J., Wurtman J.J. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res*. 1995;3(Suppl. 4):477S–480S. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00215.x>.
- Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Половозрастная эпидемиология ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(2):17–22. <https://doi.org/10.14341/omet8782>.
- Menshikova L.V., Babanskaya E.B. Age and sex epidemiology of obesity. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(2):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet8782>.
- Wilfley D.E., Vannucci A., White E.K. Early intervention of eating- and weight-related problems. *J Clin Psychol Med Settings*. 2010;17(4):285–300. <https://doi.org/10.1007/s10880-010-9209-0>.
- Varkevisser R.D.M., van Stralen M.M., Kroeze W., Ket J.C.F., Steenhuis I.H.M. Determinants of weight loss maintenance: a systematic review. *Obes Rev*. 2019;20(2):171–211. <https://doi.org/10.1111/obr.12772>.
- Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;1(1):65–78. Режим доступа: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/131>.
- Mazo G.E., Kibitov A.O. Mechanisms of formation comorbidity depression and obesity. *VM Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;1(1):65–78. (In Russ.) Available at: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/131>.
- Di Giovanni G., Svob Strac D., Sole M., Unzeta M., Tipton K.F., Mück-Seler D. et al. Monoaminergic and Histaminergic Strategies and Treatments in Brain Diseases. *Front Neurosci*. 2016;10:541. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00541>.
- Логвинова О.В., Трошина Е.А. Влияние лираглутида 3,0 мг на характеристики пищевого поведения у пациентов с алиментарным ожирением. *Медицинский совет*. 2021;7(7):156–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-156-164>.
- Logvinova O.V., Troshina E.A. Effect of liraglutide 3.0 mg on eating behavior in patients with obesity. *Meditinskiy Sovet*. 2021;7(7):156–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-156-164>.
- Fujishima Y., Maeda N., Inoue K., Kashine S., Nishizawa H., Hirata A. et al. Efficacy of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight, eating behavior, and glycemic control, in Japanese obese type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:107. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-107>.
- Jensterle M., Kocjan T., Kravos N.A., Pfeifer M., Janez A. Short-term intervention with liraglutide improved eating behavior in obese women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Res*. 2015;40(5):133–138. <https://doi.org/10.3109/07435800.2014.966385>.
- Nauck M.A., Kemmeries G., Holst J.J., Meier J.J. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*. 2011;60(5):1561–1565. <https://doi.org/10.2337/db10-0474>.
- Halawi H., Khemani D., Eckert D., O'Neill J., Kadouh H., Grothe K. et al. Effects of liraglutide on weight, satiety, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(12):890–899. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30285-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30285-6).
- 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;9(2):40–48. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48>.
- Pyanykh O.P., Gusenbekova D.G., Ametov A.S. Advantages of long-term management the metabolic health in patients with obesity and early disorders of carbohydrate metabolism. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(2):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48>.

**Согласие пациентов на публикацию:** все пациенты подписали информированное согласие (выписка из протокола №022018-14д от 12.02.2018, выписка из протокола №05072019 от 08.07.2019).

**Basic patient privacy consent:** all patients signed an informed consent (extract from protocol No. 022018-14d dated February 12, 2018, extract from protocol No. 05072019 dated July 8, 2019).

**Информация об авторах:**

**Засыпкин Герман Георгиевич**, лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории предиабета и других метаболических нарушений научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; [zasyupkin\\_gg@almazovcentre.ru](mailto:zasyupkin_gg@almazovcentre.ru)

**Голикова Татьяна Игоревна**, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории предиабета и других метаболических рисков научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; [golikova\\_ti@almazovcentre.ru](mailto:golikova_ti@almazovcentre.ru)

**Матвеев Георгий Александрович**, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории предиабета и других метаболических нарушений научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; [matveev\\_ga@almazovcentre.ru](mailto:matveev_ga@almazovcentre.ru)

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики, заведующий научно-исследовательской лабораторией предиабета и метаболических нарушений научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», заведующий научно-исследовательской лабораторией диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; alina\_babenko@mail.ru

**Information about the authors:**

**German G. Zasytkin**, Research Laboratory Assistant, Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Disorders, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; zasytkin\_gg@almazovcentre.ru

**Tatiana I. Golikova**, Junior Researcher, Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Risks, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; golikova\_ti@almazovcentre.ru

**Georgii A. Matveev**, Junior Researcher, Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Disorders, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; matveev\_ga@almazovcentre.ru

**Alina Yu. Babenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, Head of the Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders of the World-Class Research Center "Center for Personalized Medicine", Head of the Research Laboratory of Diabetology, Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; alina\_babenko@mail.ru