







И.А. Проскурина 
Т.Е. Горская  
Д.В. Горячев 

Планирование программы клинических исследований препаратов для лечения ожирения

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Горская Татьяна Евгеньевна; gorskayate@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Нормативные документы и рекомендации по планированию клинических исследований (КИ) новых препаратов для лечения ожирения в Российской Федерации и в других государствах – членах Евразийского экономического союза в настоящее время отсутствуют.

Цель. Представить рекомендации по основным принципам планирования и проведения КИ препаратов для лечения ожирения.

Обсуждение. Проведен анализ требований к проведению КИ препаратов для лечения ожирения Европейского агентства по лекарственным средствам, Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств. Рассмотрены подходы, позволяющие достоверно оценить эффективность и безопасность препаратов для лечения ожирения при проведении КИ. Показано, что первичной конечной точкой является демонстрация статистически значимого снижения массы тела по крайней мере на 5% от исходной массы тела после 12 мес. терапии. Вторичные конечные точки: уменьшение степени выраженности абдоминального ожирения; оценка количества подкожного и висцерального жира; оценка влияния препарата на поддержание сниженной массы тела.




Выводы. Должно быть оценено влияние препарата на сердечно-сосудистые факторы риска и сердечно-сосудистую заболеваемость/смертность. В протоколе КИ необходимо представить определение интеркуррентных событий, влияние которых также нужно учитывать при анализе полученных результатов. В отношении безопасности препаратов для лечения ожирения следует сделать акцент на нейropsychической безопасности, потенциале злоупотреблений/зависимости и реакциях отмены, развитии вальвулопатии и легочной гипертензии. Настоящие рекомендации могут использоваться экспертами, осуществляющими оценку программы клинической разработки препаратов для лечения ожирения и экспертизу с целью регистрации.

Ключевые слова: ожирение; клиническое исследование; лекарственные препараты; эффективность; конечные точки; безопасность

Для цитирования: Проскурина И.А., Горская Т.Е., Горячев Д.В. Планирование программы клинических исследований препаратов для лечения ожирения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(4):503–518. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-452>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Д.В. Горячев – член редакционной коллегии журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Irina A. Proskurina 
Tatiana E. Gorskaya 
Dmitry V. Goryachev 

Planning of Clinical Trial Programmes for Medicines for the Treatment of Obesity

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ **Tatiana E. Gorskaya**; gorskayate@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Obesity is a significant public health problem. Currently, the Russian Federation and the other Member States of the Eurasian Economic Union (EAEU) do not have regulatory documents and recommendations for planning clinical trials (CTs) of new (original) medicines for the treatment of obesity.

Aim. The study aimed to provide recommendations on the basic principles of planning and conducting CTs of medicines for the treatment of obesity.

Discussion. The authors reviewed the requirements for conducting CTs of medicines for the treatment of obesity set forth by the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA). In addition, the authors analysed approaches to CTs providing for a reliable evaluation of the efficacy and safety of medicines for the treatment of obesity. The primary endpoint of such CTs is a statistically significant loss of at least 5% of the baseline weight after 12 months of treatment. Secondary endpoints include assessments of abdominal obesity reduction, subcutaneous and visceral fat reduction, and the medicinal product's effect on maintaining a reduced body weight.

Conclusions. In addition, CTs should investigate the effects of treatment on cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity/mortality. A CT protocol should define the intercurrent events that should be considered in the analysis of trial results. When investigating the safety of medicines for the treatment of obesity, studies should focus on neuropsychiatric safety, the potential for abuse/addiction and withdrawal reactions, and the development of valvulopathy and pulmonary hypertension. These recommendations may be of use to experts evaluating clinical development programmes or marketing authorisation submissions for medicines for the treatment of obesity.

Keywords: obesity; clinical trial; medicinal products; efficacy; endpoints; safety

For citation: Proskurina I.A., Gorskaya T.E., Goryachev D.V. Planning of clinical trial programmes for medicines for the treatment of obesity. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(4):503–518. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-452>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 121021800098-4).

Disclosure. Dmitry V. Goryachev has been a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Ожирение – хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска развития ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет (СД) 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические заболевания¹ [1, 2]. ССЗ лидируют среди причин смертности во всем мире, а ключевую роль в развитии факторов риска ССЗ играет абдоминальное ожирение [3]. Установлено, что 20%

всех злокачественных новообразований связано с ожирением [4].

Согласно данным исследований, увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 2% снижает среднюю продолжительность жизни на 1 год [5]. Снижение массы тела (МТ) способствует улучшению течения сопутствующих ожирению заболеваний (СД2, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и метаболического синдрома, кардиоваскулярных заболеваний, остеоартроза, злокачественных новообразований, ночного апноэ) (клинические рекомендации Европейского общества эндокринологов (European Society of

¹ World Health Organisation. Health topics – Obesity. <https://www.who.int/topics/obesity/en/>

Endocrinology, ESE) и Общества по борьбе с ожирением (The Obesity Society, TSO)) [6]. Ожирение представляет угрозу здоровью, являясь не только соматической, эстетической, но и социальной проблемой, нарушающей качество жизни пациентов [7].

Распространенность избыточной МТ и ожирения за последние десятилетия в развитых и развивающихся странах достигла эпидемических показателей. Ожирение было признано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) глобальной эпидемией в 1997 г.² С тех пор число пациентов с ожирением стремительно растет [8].

По данным ВОЗ, более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточную МТ³, из них свыше 650 млн страдали ожирением. При этом распространенность ожирения у мужчин увеличилась с 3,2 до 10,8%, а у женщин с 6,4 до 14,9% [9]. По прогнозам, если тенденция заболеваемости ожирением сохранится, то к 2030 г. 60% населения мира могут иметь ожирение или избыточную МТ [10], а 80% подростков с ожирением будут иметь избыточную МТ во взрослом возрасте, если не будут получать лечения [11]. В Российской Федерации доля пациентов с избыточной МТ составила 62%, а с ожирением – 26,2% [12].

Затраты системы здравоохранения и экономические последствия ожирения весьма существенны. В развитых странах приблизительно 2–10% от общих затрат здравоохранения напрямую связаны с проблемой ожирения, а остальные расходы обусловлены продолжительностью временной нетрудоспособности и потерей рабочих дней, низким уровнем качества работы и производительности труда⁴.

По мнению Европейского регионального бюро ВОЗ, рост распространенности ожирения не может быть остановлен усилиями отдельных государств, если в самое ближайшее время не будут предприняты более решительные действия⁵.

Одним из путей решения этой задачи является разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов (ЛП) для лечения ожирения.

Цель работы – представить рекомендации по основным принципам планирования и проведения клинических исследований (КИ) препаратов для лечения ожирения.

Задачи исследования: провести анализ современных подходов к терапии ожирения и проблем разработки новых ЛП для лечения ожирения; провести анализ требований к проведению КИ ЛП для лечения ожирения Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁶, Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)⁷ и научной литературы; обосновать актуальность разработки единых подходов к планированию программы КИ ЛП для лечения ожирения и сформулировать необходимые рекомендации для проведения КИ с учетом основных принципов лечения ожирения [13].

Современные подходы к терапии ожирения

В качестве рутинного метода диагностики ожирения используется определение ИМТ, предложенное в 1842 г. бельгийским математиком L. Quetelet, который заметил, что МТ человека, как правило, пропорциональна росту, возведенному в квадрат [14].

В последующие десятилетия ИМТ стал основным критерием оценки МТ как в клинической практике, так и при проведении КИ. В настоящее время в большинстве клинических рекомендаций профессиональных сообществ во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации, для оценки избыточной МТ и ожирения используется классификация ВОЗ от 1997 г., основанная на измерении ИМТ (табл. 1).

Однако ИМТ не является точным показателем для оценки наличия жировой ткани в организме, поэтому при изучении ожирения и ассоциированных с ним рисков большое внимание стали уделять количеству жировой ткани, ее типу и распределению. В ряде исследований было показано, что именно абдоминальное ожирение повышает риск ССЗ и смертности от них, поэтому в рекомендациях профессиональных сообществ отмечается целесообразность сочетанной оценки

² Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO Technical report Series; 1997. WHO/NUT/NCD/98.1 <https://studylib.net/doc/12936985/obesity--preventing-and-managing-the-global-epidemic---re>

³ WHO (2020), Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

⁴ <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition>

⁵ <https://www.euro.who.int/en>

⁶ Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. EMA/CHMP/311805/2014.

⁷ Guidance for industry on developing products for weight management. FDA-2007-D-0435. U.S. Department of Health and Human Services FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2007.

Таблица 1. Классификация ожирения в соответствии с индексом массы тела по данным Всемирной организации здравоохранения⁸**Table 1.** Obesity classification by body mass index (BMI) according to the World Health Organisation⁸

Тип массы тела <i>Body mass classification</i>	Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body Mass Index, kg/m²</i>
Недостаточное питание <i>Insufficient nutrition</i>	<18,5
Нормальное питание <i>Normal nutrition</i>	18,5–24,9
Избыточная масса тела <i>Excess body weight</i>	25,0–29,9
Ожирение <i>Obesity</i>	>30,0
Ожирение I степени <i>Obesity stage I</i>	30,0–34,9
Ожирение II степени <i>Obesity stage II</i>	35,0–39,9
Ожирение III степени (морбидное) <i>Obesity stage III (morbid)</i>	>40,0

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Таблица 2. Классификация ожирения Всемирной организации гастроэнтерологов [16]**Table 2.** Obesity classification by the World Gastroenterology Organisation [16]

Критерий <i>Criterion</i>	Норма <i>Norm</i>	Избыточная масса тела <i>Excess body weight</i>	Ожирение, степень <i>Obesity, stage</i>		
			I	II	III
Западные страны <i>Western countries</i>					
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body Mass Index, kg/m²</i>	25,0–26,9	27,0–29,9	30,0–34,9	35,0–39,9	≥40
Окружность талии, см <i>Waist circumference, cm</i>					
Мужчины <i>Men</i>	94–102	94–102	≥102	≥102	≥102
Женщины <i>Women</i>	80–88	80–88	≥88	≥88	≥88
Страны Азии <i>Asian countries</i>					
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body Mass Index, kg/m²</i>	23,0–24,9	25,0–29,9	30,0–34,9	≥35	≥35
Окружность талии, см <i>Waist circumference, cm</i>					
Мужчины <i>Men</i>	<90	<90	≥90	≥90	≥90
Женщины <i>Women</i>	<80	<80	≥80	≥80	≥80

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

ИМТ и окружности талии (ОТ), а также отношения ОТ к окружности бедер (ОБ). Совместная оценка ИМТ и ОТ может выделить фенотип ожирения, связанный с более высоким риском развития осложнений, чем только ИМТ или ОТ [15].

Всемирная организация гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organisation) в 2011 г. предложила классификацию ожирения в зависимости от ИМТ, ОТ, пола и принадлежности к этнической группе [16] (табл. 2).

⁸ <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>

Практически все рекомендации профессиональных сообществ указывают на необходимость одновременной оценки ИМТ и состояния здоровья. При избыточной МТ или ожирении такая оценка включает клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования для выявления симптомов и заболеваний, ассоциированных с ожирением или усугубляющих риск развития осложнений. На XXIII Ежегодном научном конгрессе Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists и American College of Endocrinology, AACE/ACE) предложено перейти от количественной оценки ожирения на основе ИМТ к оценке ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний или состояний. В новой классификации предложено учитывать наличие или отсутствие таких заболеваний/состояний, как метаболический синдром, диабет, СД2, дислипидемия, АГ, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ночное апноэ, остеоартроз, гастроэзофагеальный рефлюкс, затруднение/неспособность активно двигаться [17] (табл. 3).

Основополагающими принципами лечения ожирения являются диета, физические нагрузки,

поведенческая терапия и медикаментозное лечение или бариатрическая хирургия.

Пациентам с избыточной МТ или ожирением рекомендуется многофакторная комплексная программа по изменению образа жизни, включая снижение потребления калорий, увеличение физической активности и мероприятия по поддержанию изменения поведения как минимум в течение 6–12 мес. Поскольку изменение образа жизни и поведения обеспечивают умеренную эффективность, стратегию лечения ожирения следует расширить за счет добавления медикаментозных и (или) хирургических вмешательств.

Бариатрическая хирургия может быть предложена пациентам с ИМТ ≥ 35 кг/м² при условии, что использование нехирургических методов лечения не привело к достижению эффекта, после детального обсуждения с пациентом ожидаемой пользы и всех рисков, готовности пациента к выполнению всех связанных с таким лечением рекомендаций [15].

Несмотря на значительные успехи бариатрической хирургии в лечении ожирения и метаболических нарушений и прогрессивный рост числа бариатрических операций в год, охват пациентов, которым показан такой вид лечения, ничтожно мал. По данным литературы, это в среднем не более 0,1% от популяции при средней

Таблица 3. Классификация ожирения Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов (AACE/ACE, США, 2014) [17]

Table 3. Obesity classification by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinologists (AACE/ACE/USA, 2014) [17]

Диагноз <i>Diagnosis</i>	Антропометрические данные <i>Anthropometric data</i>	Коморбидная патология <i>Comorbid pathology</i>
Нормальная масса тела <i>Normal body weight</i>	ИМТ <25 кг/м ² , ОТ менее пороговых значений при ИМТ 23–25 кг/м ² <i>BMI <25 kg/m²; WC at a BMI of 23–25 kg/m² is smaller than the threshold</i>	Не учитывается <i>Not taken into account</i>
Избыточная масса тела <i>Excess body weight</i>	ИМТ 25–29,9 кг/м ² <i>BMI 25–29 kg/m²</i>	Нет связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний <i>No obesity-related complications, diseases, conditions</i>
Ожирение 0-я стадия <i>Obesity stage 0</i>	ИМТ ≥ 30 кг/м ² <i>BMI ≥ 30 kg/m²</i>	Нет связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний <i>No obesity-related complications, diseases, conditions</i>
Ожирение 1-я стадия <i>Obesity stage 1</i>	ИМТ ≥ 35 кг/м ² <i>BMI ≥ 35 kg/m²</i>	Есть одно или более связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний средней степени выраженности <i>One or more moderate obesity-related complications, diseases, conditions</i>
Ожирение 2-я стадия <i>Obesity stage 2</i>	ИМТ ≥ 40 кг/м ² <i>BMI ≥ 40 kg/m²</i>	Есть одно или более связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний тяжелой степени <i>One or more severe obesity-related complications, diseases, conditions</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела.

Note. WC, waist circumference; BMI, Body Mass Index.

заболеваемости ожирением в популяции приблизительно 25–30%. Таким образом, хирургические вмешательства неспособны удовлетворить в полной мере потребности в медицинской помощи пациентам с ожирением.

Показания к применению ЛП для коррекции МТ несколько варьируют в разных рекомендациях. Практически во всех современных клинических рекомендациях указано, что медикаментозное лечение — это только дополнение к изменению образа жизни.

Современные подходы к лечению ожирения в Российской Федерации базируются на стратегиях, разработанных ведущими организациями по лечению ожирения.

Основные принципы фармакотерапии ожирения [15]:

- ЛП должны быть дополнением к изменению образа жизни;
- не существует «идеального» ЛП, подходящего всем пациентам;
- эффективными ЛП для уменьшения МТ считаются те препараты, с помощью которых можно достигнуть снижения исходной МТ не менее чем на 5% за 3 мес. и удержание результата в течение одного года;
- медикаментозное лечение ожирения проводится в течение длительного времени.

Показанием к медикаментозному лечению ожирения являются увеличение ИМТ >30 кг/м² при отсутствии эффекта от диеты и изменения образа жизни; увеличение ИМТ до 27–29,9 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний, таких как АГ, дислипидемия и гиперинсулинемия, а также абдоминальное ожирение с наследственной предрасположенностью к СД2.

Назначение ЛП для лечения ожирения рекомендовано пациентам, которые не могут достичь в течение 3–6 мес. клинически значимого снижения МТ на 5–10% на фоне немедикаментозных методов лечения и (или) на этапе удержания достигнутого результата. При наличии хотя бы одного коморбидного состояния, ассоциированного с ожирением, с целью снижения риска развития осложнений назначение медикаментозного лечения показано сразу на фоне немедикаментозных методов лечения.

Оценку эффективности медикаментозной терапии ожирения рекомендуется проводить спустя 3 мес. после начала лечения.

Неэффективным может считаться снижение МТ менее чем на 5% от исходной в течение 3 мес. [6, 18, 19]. Если проводимая терапия не привела к снижению МТ на 5% у пациентов без СД или к снижению МТ более чем на 3% у пациентов с СД, прием данного препарата для лечения ожирения следует прекратить [6, 11].

Оценку безопасности проводимой терапии рекомендуется проводить спустя 1–3 мес. от момента назначения ЛП и не реже чем 1 раз в 3 мес. в дальнейшем [6, 18].

Рекомендуется снижение МТ на 5–10% в течение 3–6 мес. терапии. Большую (15–20% и более) потерю МТ можно рекомендовать пациентам с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии коморбидных заболеваний⁹ [20–25].

Пациентам, достигшим клинически значимого снижения МТ ($\geq 5\%$ от исходной), рекомендуется удержание МТ в течение 1–2 лет, что позволяет уменьшить риски для здоровья, а также улучшить течение заболеваний, ассоциированных с ожирением [21–25].

На этапе удержания МТ рекомендуются ежемесячное консультирование со специалистом (очное или дистанционное), регулярный контроль МТ (взвешивание не реже 1 раза в неделю), сохранение или увеличение количества аэробных физических нагрузок, эукалорийное сбалансированное питание [21–25].

Лечение заболеваний, ассоциированных с ожирением, проводится в рамках соответствующих стандартов в соответствии с клиническими рекомендациями. При этом рекомендуется назначение ЛП, не влияющих на МТ или ЛП, способствующих ее снижению [18, 26, 27].

У пациентов с СД2 с избыточной МТ или ожирением предлагается применять гипогликемические препараты, оказывающие дополнительное действие в отношении снижения МТ. У пациентов с ССЗ, которым проводится медикаментозное лечение ожирения, рекомендуется применять препараты, которые не являются симпатомиметиками [6, 20]. Не рекомендуется для лечения ожирения применять пищевые добавки или биологически активные добавки в связи с отсутствием данных об их эффективности и безопасности в лечении ожирения [18, 26, 27].

В последнем столетии медикаментозная терапия ожирения включала амфетамины, препараты гормонов щитовидной железы,

⁹ Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva; 2000. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>

динитрофенол и различные комбинации ЛП, применение которых было прекращено вскоре после одобрения регуляторными органами в связи с возникновением серьезных нежелательных реакций (НР) [28].

Лекарственные препараты, эффективность и безопасность которых были исследованы при ожирении, включают: митохондриальные разобщители [29], симпатомиметики [28], серотонинергические агонисты [30], ингибиторы липазы [30], антагонисты каннабиноидных рецепторов [31] и семейство пептидов желудочно-кишечного происхождения [28].

Некоторые из ранее разрешенных к применению ЛП для лечения ожирения затем были отозваны с рынка в связи с НР со стороны сердечно-сосудистой системы (фенфлурамин, дексфенфлурамин), повышенным суицидальным риском (римонабант) или повышенной вероятностью наркотической зависимости и злоупотребления (метамфетамин). Некоторые ЛП рекомендованы только для кратковременного применения из-за возможности привыкания или возникновения тахифилаксии (фентермин, амфепрамон, катин) [32].

В настоящее время для снижения МТ применяются следующие ЛП: сибутрамин, орлистат, фентермин, топирамат+фентермин, бупропион+налтрексон, лираглутид, гидрогель целлюлозы [33–36]. В Российской Федерации медикаментозная терапия ожирения включает несколько групп ЛП, воздействующих на разные звенья патологического процесса и имеющих разный механизм действия: подавление аппетита, уменьшение всасывания жира в кишечнике, задержка опорожнения желудка и модуляция чувства насыщения. Согласно информации Государственного реестра лекарственных средств¹⁰ разрешены к применению орлистат, сибутрамин и лираглутид. Их комбинированное применение не рекомендуется в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Проблемы разработки лекарственных препаратов для лечения ожирения

Ограниченное количество доступных ЛП для лечения ожирения, проблемы с их переносимостью и безопасностью при длительном применении приводят к постоянному поиску «идеального» препарата для лечения ожирения.

В последние два десятилетия понимание молекулярных механизмов контроля аппетита достигло такого уровня, что разработка ЛП

для лечения ожирения смогла осуществляться рационально [37].

В процессе разработки ЛП при переносе фармакологических данных с животных на человека необходимо учитывать, что ряд исследований показал высокую корреляцию между грызунами и людьми в снижении МТ при приеме ЛП для лечения ожирения (фентермин/топирамат, сибутрамин, римонабант, топирамат, фентермин, орлистат и др.) [38, 39]. Однако отмечено, что максимальная эффективность потери МТ у человека в 2–4 раза ниже, чем у грызунов, поскольку грызуны обладают большим удельным расходом энергии по отношению к МТ с большим вкладом в этот процесс бурой жировой ткани по сравнению с человеком [40].

При разработке ЛП для лечения ожирения также следует учитывать неоднородность когорты пациентов с ожирением. Ожирение представляет собой гетерогенное состояние, характеризующееся редкой моногенетической [41] и, чаще всего, полигенной этиологией, связанной с нейрореповеденческими, эндокринными и метаболическими причинами [42–44].

Факторы риска, связанные с ожирением, и (или) локусы количественных признаков обнаруживаются почти на каждой хромосоме человека [45, 46]. Эпигенетические процессы могут объяснять дополнительные факторы, предрасполагающие к ожирению [47].

Дальнейшее изучение гетерогенности генетических, эпигенетических и экологических факторов риска имеет важное значение, поскольку это поможет не только объяснить разницу в ИМТ, но и повлиять на индивидуальную реакцию пациента при терапии определенными ЛП [48].

Более тщательное понимание метаболической, генетической причины ожирения в сочетании с пониманием этиологии заболевания и реакцией на различные ЛП должно привести к повышению эффективности проводимой терапии. Кроме того, это также может потенциально способствовать появлению следующего поколения ЛП для лечения ожирения путем углубленного понимания молекулярной фармакологии регулирования МТ.

Поиск более эффективных ЛП для лечения ожирения следующего поколения неизбежно должен быть связан с проблемой безопасности терапии. Приоритетом должно быть безопасное достижение максимального снижения МТ, за которым следует достижение устойчивого результата терапии. Для достижения стойкого

¹⁰ <https://grls.rosminzdrav.ru>

результата в снижении МТ пациентам с ожирением часто требуется долгосрочная медикаментозная терапия ожирения. Только небольшая часть пациентов способна достигать и поддерживать потерю МТ >10% при приеме допустимых доз ЛП [49, 50]. Значительное снижение МТ обычно сопровождается развитием различных НР [28].

Большинство смертей, связанных с ожирением, происходят из-за ССЗ [51], поэтому улучшение сердечно-сосудистого (СС) здоровья является основной целью терапии снижения МТ.

Следует отметить, что отсутствуют проспективные результаты исследований сердечно-сосудистых исходов (ССИ) у пациентов с ожирением без тяжелых кардиометаболических сопутствующих заболеваний. Ряд КИ новых ЛП, предназначенных для снижения потребления пищи, в конечном итоге закончились неудовлетворительным результатом из-за отсутствия доклинических моделей, позволяющих надежно прогнозировать СС безопасность у человека [52]. Хотя грызуны и другие животные являются важным инструментом для изучения влияния ЛП на МТ и контроль глюкозы [53], они относительно устойчивы к НР ЛП, связанным с СС и легочной системам. Это делает экспериментальные модели животных менее релевантными к возможности прогнозировать СС безопасность у человека. На сегодня не существует экспериментальных моделей животных, которые позволяли бы прогнозировать лекарственно-индуцированную первичную легочную гипертензию и вальвулопатию у человека [54].

У большинства пациентов с ожирением пожилого возраста имеются СС и сопутствующие заболевания, такие как СД. Практически невозможно доклинически оценить весь риск применения ЛП для лечения ожирения в таких популяциях пациентов.

Таким образом, возникло понимание, что «идеальный» препарат для снижения МТ должен значительно и устойчиво корректировать повышенную МТ, снижая при этом риск ССЗ и других сопутствующих заболеваний, без возможности злоупотребления, тахифилаксии и других НР, которые обычно отмечались при проведении медикаментозной терапии ожирения [27].

Поиск и разработка «идеального» препарата для лечения ожирения ставит перед разработчиками ряд вопросов и задач, от решения

которых будут зависеть особенности программы проведения КИ ЛП для лечения ожирения, и это необходимо учитывать при планировании и разработке программы.

В настоящее время в Российской Федерации и в других государствах – членах ЕАЭС отсутствуют нормативные документы и рекомендации по планированию КИ и оценке новых (оригинальных) ЛП для лечения ожирения, поэтому разработка единых подходов к планированию программы КИ указанных препаратов имеет актуальное значение.

Программа клинических исследований новых препаратов для лечения ожирения

Программа КИ новых (оригинальных) ЛП зависит от типа, предполагаемого механизма действия препарата, показаний к применению, предполагаемого профиля безопасности и других факторов и должна включать следующие этапы¹¹.

1. Фармакологические исследования (I фаза):
 - оценка безопасности и переносимости, в том числе исследования переносимости различных доз ЛП;
 - оценка метаболизма ЛП и лекарственных взаимодействий; определение/описание фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), в том числе исследование ФК и (или) ФД при однократном и многократном введении.
2. Поисковые терапевтические КИ (II фаза):
 - поисковое КИ по целевому показанию к применению;
 - подбор дозы ЛП для последующих КИ;
 - получение исходных данных для подбора дизайна, конечных точек и методологии подтверждающих КИ III фазы.
3. Подтверждающие терапевтические КИ (исследования III фазы):
 - подтверждение/доказательство эффективности;
 - установление профиля безопасности;
 - получение необходимых данных для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП в целях обоснования регистрации;
 - установление зависимости «доза–эффект».

Фармакологические исследования. Цели планируемого КИ должны определяться обязательно до его начала.

Цели ФД исследований нового ЛП для лечения ожирения у человека должны включать

¹¹ ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies. EMA/CHMP/ICH/544570/1998.

изучение и описание механизма его действия и ФД свойств, а также демонстрацию того, что причиной снижения МТ при применении нового ЛП для лечения ожирения является соответствующая потеря жира.

Цели ФК исследований нового ЛП для лечения ожирения должны включать обязательное изучение распределения действующего вещества. При необходимости должны быть рассмотрены и исследованы функциональные изменения печени и почек, связанные с ожирением, а также их влияние на распределение, связь с белками плазмы крови, метаболизм и почечную экскрецию ЛП.

В зависимости от фармакологического класса ЛП и механизма его действия следует рассмотреть и исследовать соответствующие лекарственные взаимодействия (например, с гипотензивными или гипогликемическими препаратами).

Поисковые терапевтические клинические исследования. Целью данных исследований является изучение эффективности и безопасности различных режимов дозирования новых ЛП для лечения ожирения в четко определенных популяциях пациентов. Как и при проведении поисковых КИ ЛП, применяемых в других терапевтических областях, в поисковых КИ ЛП для лечения ожирения необходимо определить максимально эффективную и безопасную терапевтическую дозу ЛП. Поскольку избыточная МТ и ожирение являются хроническими состояниями, может быть рассмотрена возможность различных режимов дозирования, таких как прерывистое лечение.

Подтверждающие терапевтические клинические исследования новых ЛП для лечения ожирения состоят в изучении и оценке их эффективности и безопасности в сравнении с плацебо.

Основной целью подтверждающих КИ новых ЛП является доказательство превосходства эффективности ЛП в отношении снижения МТ по сравнению с плацебо в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышению физической активности у пациентов с избыточной МТ или ожирением.

Дополнительными целями КИ новых ЛП для лечения ожирения являются:

- подтверждение превосходства эффективности ЛП в отношении влияния на физическое состояние пациента (например, по опросникам «Опросник качества жизни. Краткая форма»¹² и «Влияние веса на качество жизни. Версия для клинических исследований»¹³) по сравнению с плацебо в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышению физической активности у пациентов с избыточной МТ или ожирением;
- оценка эффективности ЛП в отношении кардиометаболических показателей по сравнению с плацебо в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышению физической активности у пациентов с избыточной МТ или ожирением;
- сравнительная оценка безопасности ЛП и плацебо в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышению физической активности у пациентов с избыточной МТ или ожирением.

Стратегия оценки терапевтического эффекта нового ЛП должна быть тщательно спланирована, обоснована, отражена в дизайне КИ, критериях оценки эффективности и безопасности и статистическом анализе результатов КИ. Разработчик нового ЛП должен проводить статистическую обработку результатов КИ, подтверждающую эффективность ЛП¹⁴.

Критерии оценки эффективности. Выбор критериев оценки эффективности новых ЛП в КИ должен проводиться с учетом особенностей заболевания, исследуемой популяции и длительности терапии. Наиболее объективно оценить результаты проведенного КИ позволяют критерии, называемые конечными точками, используемыми для оценки клинической эффективности ЛП. Конечные точки в КИ должны быть клинически значимы, чувствительны к терапии, хорошо измеримы и интерпретируемы [55].

Первичной конечной точкой в подтверждающих КИ ЛП для лечения ожирения, позволяющей оценить клинический эффект ЛП, является снижение МТ. Важно четко определить ожидаемую цель исследования в отношении первичной конечной точки. Определение первичной конечной точки должно включать уточнение того, каким образом будет измеряться эффект лечения после рандомизации. Именно это будет служить

¹² The Short Form-36 Health Status Survey, SF-36.

¹³ The Impact of Weight on Quality of Life-Lite. Clinical Trials Version, IWQoL-Lite-CT.

¹⁴ E9 (R1) Statistical principles for clinical trials: addendum: estimands and sensitivity analysis in clinical trials. Guidance for industry. FDA-2017-D-6113. U.S. Department of Health and Human Services FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2021. <https://www.fda.gov/media/148473/download>

ICH E9 (R1) Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. EMA/CHMP/ICH/436221/2017.

основой для разработки дизайна исследования, сбора данных и выбора метода анализа.

Изменение МТ в конце периода лечения по сравнению с исходным показателем при применении исследуемого ЛП по сравнению с изменением МТ при применении плацебо должно быть задокументировано в виде как абсолютной (кг), так и относительной потери МТ (%).

Обоснованным первичным критерием эффективности является демонстрация статистически значимого снижения МТ по сравнению с плацебо по крайней мере на 5% от исходной МТ после 12 мес. лечения.

Пациенты со снижением МТ не менее чем на 5 и 10% после 12 мес. лечения рассматриваются как ответившие на лечение. Пациенты, прекратившие исследование до окончания периода лечения 12 мес., должны рассматриваться как не ответившие на лечение.

В протокол КИ должны быть включены альтернативные критерии оценки ответа на лечение, которые учитывают другие события, произошедшие после рандомизации и начала лечения, и указывают на отсутствие ответа на лечение (отмена лечения, применение других методов лечения и т.д.).

Должна быть задокументирована прогностическая ценность снижения МТ после краткосрочного лечения (например, 12 недель лечения ЛП в целевой лечебной дозе) в отношении долгосрочной эффективности ЛП для того, чтобы лучше определить популяцию с ожидаемой долгосрочной эффективностью и изучить потенциальные причины для прекращения лечения пациентов, не ответивших на лечение.

Вторичные конечные точки, связанные с массой тела, должны включать оценку:

- уменьшения степени выраженности абдоминального ожирения (уменьшение ОТ или уменьшение отношения ОТ к ОБ);
- уменьшения количества подкожного и висцерального жира, оцениваемое с использованием магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии (для демонстрации того, что снижение МТ связано с соответствующей потерей жировой ткани в организме, а не мышечной ткани или воды);
- влияния препарата на поддержание сниженной МТ после низкокалорийной / очень низкокалорийной диеты.

Влияние на сердечно-сосудистые факторы риска и сердечно-сосудистую заболеваемость/

смертность. В качестве вторичных конечных точек могут быть выбраны:

- оценка влияния ЛП на СС факторы риска и ССЗ/смертность;
- оценка влияния ЛП на параметры, связанные с СС риском: концентрацию глюкозы в крови, АД, частоту сердечных сокращений, концентрацию липидов.

Ожидается, что новый потенциальный ЛП для лечения ожирения либо не окажет влияния, либо его влияние на параметры, связанные с СС риском, будет благоприятным.

Для ЛП, которые показали клинически значимое влияние на снижение МТ, нет необходимости демонстрировать прямое положительное влияние на ССЗ или смертность в КИ до момента регистрации препарата, если не будет специального требования регуляторных органов. Любое утверждение о снижении ССЗ/смертности при применении ЛП должно быть подкреплено результатами хорошо спланированных КИ, в которых будут участвовать пациенты с повышенной МТ и (или) ожирением, представляющие целевую популяцию в отношении степени избыточной МТ и (или) ожирения и базового СС риска.

Влияние на другие сопутствующие заболевания, связанные с ожирением. Оценка влияния ЛП для лечения ожирения на риск развития СД2 рассматривается как важная вторичная конечная точка.

Оценка влияния снижения МТ на сопутствующие заболевания, такие как апноэ во сне, боль в суставах, недержание мочи, нарушение фертильности, депрессия, тревога и функциональные ограничения, имеет большое значение. Конечные точки, оценивающие влияние на одно или несколько из этих сопутствующих заболеваний, могут быть включены в качестве вторичных конечных точек. Соответствующие и подтверждающие конечные точки должны использоваться для оценки любого благоприятного влияния исследуемого ЛП на указанные сопутствующие заболевания.

В КИ особое значение придается показателю качества жизни, оценивающему субъективный ответ пациентов на лечение с помощью анкет, которые заполняются в процессе лечения. В качестве вторичной конечной точки в КИ ЛП для лечения ожирения может быть включена оценка влияния снижения МТ на качество жизни. Для этой цели могут быть использованы валидированные опросники для самостоятельного заполнения пациентами, например SF-36,

IWQoL-Lite, Голландский опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ) и др.

Целевая популяция КИ должна включать пациентов обоего пола с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или избыточной МТ с сопутствующими факторами риска, связанными с МТ (ИМТ ≥ 27 кг/м²).

Учитывая, что риск заболеваемости и смертности, а также других осложнений повышается с увеличением ИМТ, клинические программы разработки ЛП для лечения ожирения всегда должны включать соответствующие выборки пациентов с ожирением с ИМТ ≥ 35 кг/м² и с ожирением с ИМТ ≥ 40 кг/м², чтобы описать величину снижения МТ в этих подгруппах.

Соответствующая доля пациентов с повышенной МТ и (или) ожирением, включенных в исследование, должна иметь сопутствующие факторы СС риска. У пациентов с СД2 эффект снижения МТ, а также влияние на гликемические параметры предпочтительно документировать отдельно.

Терапия первой линии при контроле МТ состоит в первую очередь в изменении образа жизни за счет смены привычной диеты на диету с пониженной калорийностью и увеличении физической активности, поэтому целевой популяцией являются пациенты, для которых, по крайней мере, одна попытка с применением низкокалорийной диеты для снижения МТ оказалась неэффективной.

Дизайн. Подтверждающие исследования III фазы должны быть рандомизированными, плацебо-контролируемыми, двойными слепыми. Такой дизайн должен свести к минимуму погрешности при оценке эффективности и безопасности нового ЛП для лечения ожирения.

Поскольку контроль МТ может быть достигнут только за счет диеты, физических упражнений и изменения поведения, использование группы плацебо необходимо, чтобы четко показать, что исследуемый ЛП в дополнение к соответствующим немедикаментозным вмешательствам более эффективен, чем те же самые немедикаментозные вмешательства без медикаментозного лечения.

При появлении новых эффективных ЛП для снижения МТ в дополнение к плацебо-контролируемым КИ могут быть актуальны дизайны с использованием активного контроля.

Проведение плацебо-контролируемых исследований (особенно долгосрочных) может быть связано с высоким уровнем выбывших пациентов. Это усложняет оценку результатов КИ. В связи с этим дополнительно требуется проведение эффективного немедикаментозного вмешательства, а также необходимо принять все возможные меры для минимизации числа выбывших пациентов. Перед рандомизацией всем пациентам должны быть даны единые инструкции и рекомендации в отношении изменения рациона питания и физической активности. В ходе долгосрочных исследований такие инструкции и рекомендации пациентам следует давать регулярно.

От продолжительности КИ нового ЛП зависит рекомендуемая продолжительность лечения пациентов с ожирением. Часто наблюдается прекращение снижения МТ после 5–6 мес. непрерывного применения существующих или ранее доступных медикаментозных методов лечения. Тем не менее для полной оценки влияния ЛП на снижение МТ и сопутствующие заболевания, связанные с ожирением, продолжительность большинства подтверждающих исследований должна составлять не менее 12 мес.

Для оценки влияния на некоторые состояния, связанные с МТ (например, профилактика развития СД2), могут потребоваться более длительные КИ, в то время как для других состояний (например, влияние на апноэ во сне) может быть приемлемой меньшая продолжительность КИ. Для оценки безопасности также может потребоваться увеличить продолжительность КИ.

Дизайн с отменой рандомизированного лечения, рандомизация пациентов на активном ЛП для продолжения лечения или замены на плацебо может дать информацию о продолжительности эффекта ЛП.

Интеркуррентные события. Это события, которые происходят во время КИ и могут повлиять на интерпретацию результатов¹⁵. Такими событиями могут быть прекращение участия в исследовании (непереносимость терапии, разочарование в достигнутой потере МТ, переезд, осложнения со стороны здоровья, начало приема других ЛП); курение и отказ от курения; занятия в тренажерном зале; изменение в диете и др. Интерпретация наблюдаемых различий между группами лечения в КИ по снижению МТ может быть сложной задачей; интеркуррентные события, возникающие после начала лечения, могут повлиять на интерпретацию результатов в конце

¹⁵ ICH E9 (R1) Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. EMA/CHMP/ICH/436221/2017.

лечения [56]. Все интеркуррентные события во время КИ должны быть надлежащим образом задокументированы.

Следует учитывать влияние других ЛП на МТ (например, метформина, инсулина, агонистов глюкагоноподобного пептида-1), часто назначаемых пациентам с ожирением в сочетании с СД.

Исследования в особых группах. Дизайн КИ должен быть разработан таким образом, чтобы позволить идентифицировать и охарактеризовать любые клинически важные подгруппы пациентов, которые в большей или меньшей степени реагируют на лечение. Например, можно ожидать, что для пациентов с ожирением с ИМТ ≥ 35 кг/м² снижение МТ имеет важное значение в связи со снижением риска ССЗ/смертности.

Для пациентов пожилого возраста следует представить данные по различным возрастным группам для оценки соотношения эффекта лечения и профиля безопасности у этих пациентов по сравнению с более молодыми группами пациентов. Любое ограничение данных об эффективности и безопасности ЛП в данной категории пациентов должно быть отражено в информации о препарате.

Оценка безопасности. При поведении КИ необходима всесторонняя оценка любых потенциальных НР, характерных для исследуемого класса ЛП.

Общий план выявления и оценки потенциальных НР, включая обоснование размера и продолжительности исследований с учетом возможности оценки безопасности, должен быть перспективно разработан на ранних этапах клинической разработки, оптимально ко времени проведения исследований II фазы. Эта программа должна учитывать ключевые элементы фармакологической безопасности, а также результаты доклинических токсикологических исследований. Повышенный риск определенных НР может вызвать необходимость дополнительного специального долгосрочного исследования безопасности до или после регистрации.

Нейропсихическая безопасность. Чтобы отразить общую популяцию пациентов с ожирением в клинической практике, участники КИ с легкой или умеренной депрессией в анамнезе, а также пациенты, получающие терапию антидепрессантами, не должны исключаться из КИ.

Некоторые препараты для снижения МТ (например, препараты с центральным механизмом действия) могут потенциально вызывать серьезные

нейропсихические НР. Если имеются какие-либо данные (доклинические, ранние клинические или маркетинговые) в отношении нейропсихической безопасности ЛП, следует провести проспективную оценку психических, нейростимуляторных или когнитивных НР (например, депрессия и суицидальность, возбуждение, тревога, бессонница, психотические реакции, нарушения внимания).

Потенциал злоупотребления/зависимости и реакции отмены должен быть обоснован для каждого конкретного ЛП. Если имеются какие-либо данные (доклинические, ранние клинические или маркетинговые) в отношении злоупотребления/зависимости и реакций отмены ЛП, следует провести проспективную оценку потенциала злоупотребления/зависимости и (или) реакций отмены. Крайне важно, чтобы в ходе КИ проводилось последующее обследование в течение достаточного периода времени для оценки любых потенциальных реакций отмены.

Сердечно-сосудистая безопасность. Программа разработки ЛП, содержащая все соответствующие доклинические и клинические данные, должна адекватно характеризовать профиль СС безопасности. Это относится к ЛП с новым механизмом действия или ЛП, принадлежащим к классу ЛП, для которых профиль СС безопасности еще не установлен или не поставлен под сомнение. Например, в случае неблагоприятного воздействия на другой фактор СС риска.

Европейская ассоциация по исследованию ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO) в 2014 г. впервые обратила внимание на необходимость при регистрации новых ЛП для лечения ожирения изучить их влияние на кардиоваскулярный риск [57].

В настоящее время при регистрации ЛП для лечения ожирения проведение исследований ССИ не требуется. Однако в популяции, которая подвержена большому риску развития неблагоприятных ССИ, ЛП могут усилить этот риск. Согласно рекомендациям EASO, следует надлежащим образом проводить разработку программы исследований безопасности ССИ для новых ЛП для лечения ожирения. Только для тех ЛП, которые не влияют на маркеры СС риска или их влияние на ССИ крайне маловероятно, оценка ССИ до или после регистрации ЛП не требуется.

Вальвулопатия и легочная гипертензия. Сообщалось о случаях тяжелой вальвулопатии

у пациентов, получающих терапию некоторыми анорексигенными ЛП центрального действия. Имеющиеся данные подтверждают, что механизм вальвулопатии связан со специфическим агонизмом рецептора 5-HT_{2B} [58], поэтому ЛП, стимулирующие этот рецептор, должны быть тщательно оценены в отношении риска развития вальвулопатии. Эта оценка должна включать повторные эхокардиографические исследования (например, в исходном состоянии и каждые 6 мес.) у участников исследования.

Применение некоторых анорексигенных ЛП центрального действия также было связано с повышенным риском развития легочной гипертензии [59], что должно быть учтено в программе разработки препарата при оценке его безопасности.

Заключение

Представленные рекомендации отражают основные принципы планирования и проведения КИ ЛП для лечения ожирения.

Стратегия оценки терапевтического эффекта нового ЛП должна быть тщательно спланирована, обоснована, отражена в дизайне, критериях оценки эффективности и безопасности и статистическом анализе результатов КИ.

Выбор популяции пациентов определяется общепризнанными алгоритмами диагностики и лечения ожирения, которые разрабатываются и утверждаются ведущими международными экспертными организациями.

Дизайн КИ должен отвечать современным общепринятым концепциям доказательной медицины и представлять собой рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое КИ. Особое внимание следует уделить необходимости соблюдения пациентами рекомендаций по питанию и уровню физической активности.

Первичной конечной точкой ЛП для лечения ожирения является демонстрация статистически значимого снижения МТ, по крайней мере,

на 5% от исходной МТ после 12 мес. терапии. Вторичные конечные точки: уменьшение степени выраженности абдоминального ожирения (уменьшение ОТ или уменьшение отношения ОТ к ОБ); оценка количества подкожного и висцерального жира с использованием магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии; оценка влияния ЛП на поддержание сниженной МТ после низкокалорийной / очень низкокалорийной диеты. В КИ следует продемонстрировать, что снижение МТ связано с соответствующей потерей жировой ткани. Также может быть оценено влияние ЛП на СС факторы риска и СС заболеваемость/смертность, влияние на параметры, связанные с СС риском (концентрация глюкозы в крови, АД и т.д.), и на сопутствующие заболевания. В протоколе КИ требуется представить определение интеркуррентных событий, влияние которых также нужно учитывать при анализе полученных результатов. Всестороннее изучение безопасности нового ЛП для лечения ожирения должно включать выявление предполагаемых или известных эффектов соответствующего класса ЛП. В отношении безопасности ЛП для лечения ожирения следует сделать акцент на нейropsychической безопасности, потенциале злоупотреблений/зависимости и реакций отмены, развитии вальвулопатии и легочной гипертензии.

Развитие подходов к оценке новых ЛП для лечения ожирения требует постоянного мониторинга научных публикаций и международных рекомендаций. В случае обновления международных рекомендаций и стандартов лечения может потребоваться уточнение информации, касающейся клинической разработки ЛП.

Представленные в работе подходы гармонизированы с требованиями ведущих регуляторных органов и отражают общие принципы планирования и проведения КИ ЛП для лечения ожирения. Данные подходы позволят повысить качество проводимых КИ и могут быть востребованы экспертами, оценивающими результаты КИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>
- Lenz M, Richter T, Mühlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(40):641–8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0641>
- Alberti K, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67402-8)
- Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):556–65. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0285>
- Peto R, Whitlock G, Jha P. Effects of obesity and smoking on US life expectancy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):855–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1000079>

6. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Uberto Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):342–62.
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>
7. Тераева АИ. Качество жизни пациентов, страдающих избыточным весом и ожирением: результаты социологического анализа. *Бюллетень медицинской Интернет-конференции.* 2013;3(7):1027–30.
Тераева АИ. Quality of life of overweight and obese patients: results of sociological analysis. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2013;3(7):1027–30 (In Russ.).
EDN: [OGPUGL](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
8. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627–42.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
9. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377–96.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
10. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, J He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(9):1431–7.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>
11. Schutz DD, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019;12(1):40–66.
<https://doi.org/10.1159/000496183>
12. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–12.
Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–12 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
13. Colman E. Food and Drug Administration's Obesity Drug Guidance Document: a short history. *Circulation.* 2012;125(17):2156–64.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028381>
14. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972;25:329–43. Reprinted *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):655–65.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyu058>
15. Драпкина ОМ, Самородская ИВ, Старинская МА, Ким ОТ, Неймарк АЕ. *Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов.* Коллективная монография. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ООО «Силиция-Полиграф»; 2021.
Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Kim OT, Neymark AE. *Obesity: assessment and management tactics.* Collective monograph. Moscow: National Research Institute of Cardiology and Therapy of the Ministry of Health of Russia; Silicea-Polygraph; 2021 (In Russ.).
16. Mathus-Vliegen L, Toouli J, Fried M, Khan AG, Garisch J, Hunt R et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Obesity. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(7):555–61.
<https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318259bd04>
17. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick I, Bray A, Dagogo-Jack S, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014;20(9):977–89.
<https://doi.org/10.4158/EP14280.PS>
18. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Мельниченко ГА, Мазурин НВ, Андреева ЕН, Бондаренко ИЗ и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение Ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(1):5–99.
Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, Mazurina NV, Andreeva EN, Bondarenko IZ, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines “Management of obesity and its comorbidities”. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(1):5–99 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/omet12714>
19. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875–91.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>
20. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(1):G1–G32.
<https://doi.org/10.1530/eje-19-0893>
21. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25):2985–3023.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>
22. Blundell JE, Dullloo AG, Salvador J, Frühbeck G. Beyond BMI – phenotyping the obesities. *Obes Facts.* 2014;7(5):322–8.
<https://doi.org/10.1159/000368783>
23. Sampsel S, May J. Assessment and management of obesity and comorbid conditions. *Dis Manag.* 2007;10(5):252–65.
<https://doi.org/10.1089/dis.2007.105712>
24. Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes Care.* 2008;31(2):S269–S277.
<https://doi.org/10.2337/dc08-s265>
25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
26. Biddle SJH, Bengoechea EG, Pedisic Z, Bennie J, Vergeer I, Wiesner G. Screen time, other sedentary behaviours, and obesity risk in adults: a review of

- reviews. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):134–47.
<https://doi.org/10.1007/s13679-017-0256-9>
27. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254–66.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
 28. Müller TD, Clemmensen C, Finan B, Di Marchi RD, Tschöp MH. Anti-obesity therapy: from rainbow pills to polygonists. *Pharmacol Rev*. 2018;70(4):712–46.
<https://doi.org/10.1124/pr.117.014803>
 29. Dunlop DM. The use of 2:4-dinitrophenol as a metabolic stimulant. *Br Med J*. 1934;1(3820):524–7.
<https://doi.org/10.1136/bmj.1.3820.524>
 30. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(22):2424–34.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.7602>
 31. Després JP, Golay A, Sjöström L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2121–34.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa044537>
 32. Hauner H, Hastreiter L, Werdier D, Chen-Stute A, Scholze J, Blüher M. Efficacy and safety of cathine (nor-pseudoephedrine) in the treatment of obesity: a randomized dose-finding study. *Obes Facts*. 2017;10(4):407–19.
<https://doi.org/10.1159/000478098>
 33. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):201–23.
<https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>
 34. Алиева ВА. Современные лекарственные препараты в лечении ожирения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(4):61–6.
Alieva VA. Modern medicines for the treatment of obesity. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020;29(4):61–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-61-66>
 35. Beverly GT, Mohini A, Rekha BK, Louis JA, Kenneth RF, Bradley A, et al. *Pharmacologic treatment of overweight and obesity in adults*. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905267
 36. Greenway F, Aronne L, Raben A, Astrup A, Apovian C, Hill JO, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Gelesis100: a novel nonsystemic oral hydrogel for weight loss. *Obesity*. 2018;27(2):205–16.
<https://doi.org/10.1002/oby.22347>
 37. Farooqi IS. Defining the neural basis of appetite and obesity: from genes to behaviour. *Clin Med (Lond)*. 2014;14(3):286–9.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.14-3-286>
 38. Heal D, Gosden J, Smith S. The 5-HT₆ receptor as a target for developing novel antiobesity drugs. *Int Rev Neurobiol*. 2011;96:73–109.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385902-0.00004-8>
 39. Vickers SP, Jackson HC, Cheetham SC. The utility of animal models to evaluate novel anti-obesity agents. *Br J Pharmacol*. 2011;164(4):1248–62.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01245.x>
 40. Tschöp MH, Speakman JR, Arch JRS, Auwerx J, Brüning JC, Chan L, et al. A guide to analysis of mouse energy metabolism. *Nat Methods*. 2011;9(1):57–63.
<https://doi.org/10.1038/nmeth.1806>
 41. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic human obesity syndromes. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:409–24.
<https://doi.org/10.1210/rp.59.1.409>
 42. Farooqi IS, O'Rahilly S, Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G. *The genetics of obesity in humans*. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905292
 43. Xue A, Wu Y, Zhu Z, Zhang F, Kemper KF, Zheng Z, et al. Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2018;9(1):2941.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-04951-w>
 44. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361–9.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
 45. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):740–57.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.018>
 46. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197–206.
<https://doi.org/10.1038/nature14177>
 47. Huypens P, Sass S, Wu M, Dyckhoff D, Theis F, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet*. 2016;48(5):497–9.
<https://doi.org/10.1038/ng.3527>
 48. Melvin A, O'Rahilly S, Savage DB. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:60–7.
<https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.002>
 49. Tak YJ, Lee SY. Anti-obesity drugs: long-term efficacy and safety: an updated review. *World J Mens Health*. 2021;39(2):208–21.
<https://doi.org/10.5534/wjmh.200010>
 50. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet*. 2016;387(100031):1947–56.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3)
 51. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
 52. Таубэ АА, Романов БК. Экспертная оценка прогностических критериев неклинических исследований при регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021;20(1):18–25.
Taube AA, Romanov BK. Expert evaluation of prognostic criteria for non-clinical trials when registering medicinal products for medical use. *Vestnik of the*

- Smolensk State Medical Academy. 2021;20(1):18–25 (In Russ.).
<https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.1.3>
53. Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann SM, Moore MC, Renner S, Woods SC, et al. Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(3):140–62.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.161>
54. Elangbam CS. Review paper: Current strategies in the development of anti-obesity drugs and their safety concerns. *Vet Pathol.* 2009;46(1):10–24.
<https://doi.org/10.1354/vp.46-1-10>
55. Atkinson A, Colburn W, Degruittola V, Demets D, Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95.
<https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
56. Wharton S, Astrup A, Endahl L, Lean MEJ, Satyrganova A, Skovgaard D, et al. Estimating and reporting treatment effects in clinical trials for weight management: using estimands to interpret effects of intercurrent events and missing data. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(5):923–33.
<https://doi.org/10.1038/s41366-020-00733-x>
57. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JCD, Frühbeck G. 2014 EASO Position statement on the use of anti-obesity drugs. *Obes Facts.* 2015;8(3):166–74.
<https://doi.org/10.1159/000430801>
58. Rothman RB, Baumann JE, Savage JE, Rauser L, McBride A, Hufeisen SJ, Roth BL. Evidence for possible involvement of 5-HT_{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation.* 2000;102(23):2836–41.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.23.2836>
59. Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(8):443–55.
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.87>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.А. Проскурина — написание и редактирование текста рукописи, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей рукописи; Т.Е. Горская — написание текста рукописи, сбор и систематизация данных литературы; Д.В. Горячев — разработка концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Irina A. Proskurina drafted and edited the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work and its integrity. Tatiana E. Gorskaya drafted the manuscript, collected and collated literature data. Dmitry V. Goryachev elaborated the study concept, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Проскурина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-5067>

Proskurina@expmed.ru

Горская Татьяна Евгеньевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-6975>

gorskayate@expmed.ru

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Gorachev@expmed.ru

Поступила 05.05.2022

После доработки 31.01.2023

Принята к публикации 07.03.2023

Online first 29.06.2023

Irina A. Proskurina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-5067>

Proskurina@expmed.ru

Tatiana E. Gorskaya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-6975>

gorskayate@expmed.ru

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Gorachev@expmed.ru

Received 5 May 2022

Revised 31 January 2023

Accepted 7 March 2023

Online first 29 June 2023