

Применение препарата, содержащего технологически обработанные антитела к каннабиноидному рецептору 1-го типа, для лечения ожирения у взрослых: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования

Т.Ю. Демидова¹, Е.И. Красильникова², С.В. Воробьев³, Т.В. Моругова⁴, Т.В. Адашева⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность препарата Диетресса в дозировке 6 таблеток в сутки в течение 24 нед в лечении пациентов с ожирением 1-й степени. Сравнить клиническую эффективность двух схем приема Диетрессы (1 таблетка 6 раз в сутки и 2 таблетки 3 раза в сутки) в течение 24 нед у пациентов с ожирением 1-й степени.

Материалы и методы. В исследование в параллельных группах включили 493 пациентов с ожирением 1-й степени (индекс массы тела 30,0–34,9 кг/м²) в возрасте от 18 до 65 лет. Оценивали долю пациентов со снижением массы тела на 5% и более, среднее снижение массы тела, изменение окружности талии, динамику качества жизни, безопасность исследуемой терапии.

Результаты. Установлено снижение массы тела пациентов на фоне приема препарата Диетресса по любой из исследуемой схем (в суточной дозе 6 таблеток с 6- или 3-кратным приемом). Цели достигли 49% [53%] пациентов по первой схеме терапии (статистически значимо по сравнению с плацебо-терапией: $p=0,04$ [$p=0,018$]), 48% [51%] – по второй ($p=0,004$ [$p=0,0004$]) и 48% [52%] пациентов в объединенной группе Диетрессы ($p=0,0007$ [$p<0,0001$]). Среднее абсолютное снижение массы тела составило $-4,4\pm 4,2$ [$-4,8\pm 4,2$] кг в группе Диетресса-1 ($p=0,0001$ [$p<0,0001$]) и $-4,4\pm 4,4$ [$-4,7\pm 4,4$] кг в группе Диетресса-2 ($p<0,0001$ [$p<0,0001$]).

На фоне приема препарата улучшились показатели психического (на 4-й [$p<0,0001$] и 24-й неделях [$p=0,006$]) и физического (на 4-й [$p=0,003$] и 12-й неделях [$p=0,006$]) компонентов здоровья. Окружность талии значительно уменьшалась каждые 4 нед у пациентов, получавших препарат Диетресса ($p<0,0001$ для трех сравнений между неделями). Шестимесячный курс терапии Диетрессой демонстрировал благоприятный профиль безопасности, частота нежелательных явлений не имела значимых различий между группами Диетрессы и плацебо.

Заключение. Применение препарата Диетресса в монотерапии безопасно и сопровождается снижением массы тела на 5% и более в течение 24 нед терапии у пациентов с ожирением 1-й степени.

Ключевые слова: ожирение, Диетресса, индекс массы тела

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Красильникова Е.И., Воробьев С.В., Моругова Т.В., Адашева Т.В. Применение препарата, содержащего технологически обработанные антитела к каннабиноидному рецептору 1-го типа, для лечения ожирения у взрослых: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 904–915. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200898

ORIGINAL ARTICLE

The use of drug based on technologically processed antibodies to endocannabinoid receptor type 1 in the treatment of obesity in adults: results of a multicenter double blind placebo controlled randomized clinical trial

Tatiana Y. Demidova¹, Elena I. Krasil'nikova², Sergey V. Vorob'ev³, Tatiana V. Morugova⁴, Tatiana V. Adasheva⁵

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(916)670-02-12; e-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X

Красильникова Елена Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Воробьев Сергей Владиславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии с курсом детской эндокринологии фак-та пост-дипломного образования ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0001-7884-2433

Моругова Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-7405-486X

Адашева Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3763-8994

✉ **Tatiana Y. Demidova.** E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X

Elena I. Krasil'nikova

Sergey V. Vorob'ev. ORCID: 0000-0001-7884-2433

Tatiana V. Morugova. ORCID: 0000-0001-7405-486X

Tatiana V. Adasheva. ORCID: 0000-0002-3763-8994

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁴Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

⁵Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical efficacy and safety of Dietressa at a dose of 6 tablets per day for 24 weeks in the treatment of patients with Class 1 obesity. To compare the clinical efficacy of two treatment regimens (1 tablet 6 times per day and 2 tablets 3 times per day) for 24 weeks in the treatment of patients with Class 1 obesity.

Materials and methods. A clinical trial included 493 patients with Class 1 obesity from 18 to 65 years. The proportion of patients who lose greater than or equal to 5 percent of baseline body weight, an average decrease of body weight, a change in waist circumference, dynamics of the quality of life, and the safety of the therapy were assessed.

Results. A weight decrease was established among patients without regard to the studied regimens of Dietressa (in a daily dose of 6 tablets with a six- or three-time intake). The goals were achieved by 49% [53%] of patients in the first treatment regimen (statistically significant compared to placebo therapy: $p=0.04$ [$p=0.018$]), 48% (51%) in the second ($p=0.004$ [$p=0.0004$]) and 48% [52%] of patients in the combined Dietressa group ($p=0.0007$ [$p<0.0001$]). The average absolute weight loss was -4.4 ± 4.2 [-4.8 ± 4.2] kg in the Dietressa-1 group ($p=0.0001$ [$p<0.0001$]) and -4.4 ± 4.4 [-4.7 ± 4.4] kg in the Dietressa-2 group ($p<0.0001$ [$p<0.0001$]). Against the background of the conducted therapy mental component was improved on week 4 ($p<0.0001$) and 24 ($p=0.006$) as well as parameter of physical health on week 4 ($p=0,003$) and 12 ($p=0,006$). Waist circumference significantly decreased every 4 weeks in patients receiving Dietressa ($p<0.0001$ for three comparisons between weeks). A 6-month course of Dietressa therapy demonstrated a favorable safety profile. The frequency of adverse events had no significant differences between Dietressa and Placebo groups.

Conclusion. The monotherapy with Dietressa is safe, and it leads to at least 5 percent reduction in body weight during 24 weeks of therapy in patients with Class 1 obesity.

Keywords: obesity, Dietressa, body mass index, various treatment schemes

For citation: Demidova TY, Krasil'nikova EI, Vorob'ev SV, Morugova TV, Adasheva TV. The use of drug based on technologically processed antibodies to endocannabinoid receptor type 1 in the treatment of obesity in adults: results of a multicenter double blind placebo controlled randomized clinical trial. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (8): 904–915. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200898

Введение

Ожирение – это хроническое, рецидивирующее многофакторное заболевание, которое в связи с экспоненциальным ростом распространенности стало серьезной угрозой общественному здоровью во всем мире [1]. Основной причиной ожирения является нарушение энергетического баланса, соответствия между потреблением и расходом калорий [2]. Пациенты с избыточной массой тела подвергаются повышенному риску развития сердечно-сосудистых, метаболических, психических заболеваний, болезней опорно-двигательного аппарата и мочеполовой системы [3, 4]. Доказано, что ожирение ассоциируется с повышенным риском инвалидизации, существенно снижает качество жизни [5].

Учитывая хроническую природу заболевания, лечение ожирения носит длительный, правильнее сказать, пожизненный характер. Для достижения терапевтических целей и профилактики осложнений необходим комплексный, индивидуальный подход с привлечением специалистов разных профилей.

Современные алгоритмы лечения ожирения используют поступательный подход с постепенным снижением массы тела [6, 7]. В частности, модель лечения ожирения, согласно классификации стадий ожирения Эдмонта (Edmonton Obesity staging system), выделяющей пациентов 5 категорий в зависимости от метаболических, физических и психологических параметров, предлагает пациентам на стадиях 0 и I в первую очередь не снижение массы тела, а предотвращение ее увеличения (рис. 1) [8]. Вместе с тем даже снижение массы тела на 5% от исходного уровня может привести к значительному снижению риска развития заболеваний со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, препятствовать развитию сахарного диабета 2-го типа [9, 10].

Таким образом, коррекция ожирения на ранних этапах позволит предотвратить не только его прогрессирование, но и развитие ассоциированных с ним сопутствующих заболеваний.

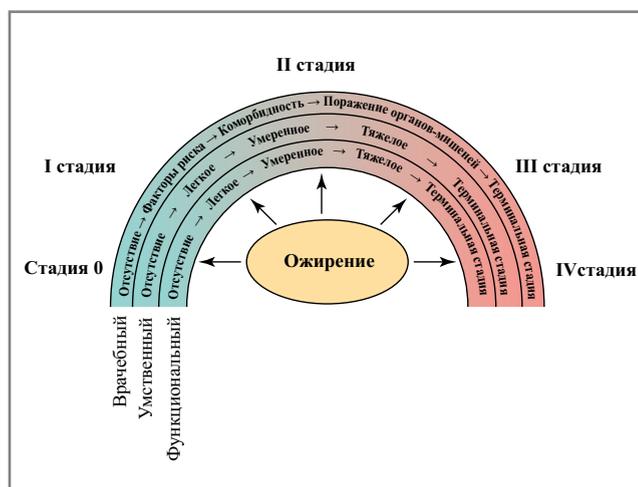


Рис. 1. Система стадий ожирения Эдмонта [8].

Fig. 1. Edmonton Obesity staging system [8].

Немедикаментозная коррекция ожирения является 1-й линией терапии. Множественные исследования демонстрируют высокую эффективность такого рода мероприятий, однако в реальной клинической практике врачи отмечают их недостаточную эффективность в связи с низкой комплаентностью и неспособностью пациентов изменить привычный образ жизни на долгосрочной основе [10]. Более того, именно немедикаментозные методы лечения требуют наибольшего вовлечения врачей разных специальностей, что трудно реализовать в реальной жизни с учетом высочайшей распространенности людей, имеющих избыточную массу тела. Часто соблюдение рекомендаций по здоровому питанию и физической активности следует рассматривать не как метод, а скорее в качестве самостоятельной цели терапии, достижение которой может потре-

бовать применения лекарственной терапии на всех ее этапах борьбы с ожирением, начиная с самых ранних. Именно поэтому наравне с изменениями образа жизни уже через 3 мес применения рекомендуют инициировать медикаментозное лечение, осуществляя постоянное мониторингирование динамики массы тела и поддерживая мотивацию пациента.

На сегодняшний день в мире разработано и рекомендовано к применению для лечения пациентов с ожирением не так много лекарственных препаратов, а в Российской Федерации разрешены к применению только орлистат, лираглутид, сибутрамин, Диетресса.

Препарат Диетресса (компания-производитель – ООО «НПФ “Материя Медика Холдинг”») зарегистрирован и разрешен к применению в 2010 г. после проведения серии клинических исследований. В состав препарата входят технологически обработанные аффинно очищенные антитела (высокие разведения) к каннабиноидному рецептору 1-го типа (анти-SV1), которые, в отличие от классических антителных препаратов, не блокируют активность молекулы-мишени, а оказывают модифицирующее действие на ее физико-химические и биологические свойства [11, 12]. Таким образом, Диетресса не оказывает подавляющего действия на СВ1-рецепторы, а изменяет функциональную активность сигнальных систем за счет повышения чувствительности данных рецепторов к эндогенным каннабиноидным нейрорепептидам, восстанавливая регуляцию в эндоканнабиноидной системе (ЭКС). Препарат оказывает влияние на рецепторы СВ1, расположенные как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях, активируя метаболизм, что приводит к уменьшению потребления пищи, снижению массы тела, не вызывая при этом тормозящего либо стимулирующего влияния на высшую нервную деятельность [13, 14].

Ранее проведено плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Диетресса в лечении ожирения, в котором продемонстрировано достоверное снижение массы тела на 5% и более у 47% пациентов с ожирением 1-й степени к 12-й неделе монотерапии [15].

Цель исследования – оценка клинической эффективности и безопасности Диетрессы в дозе 6 таблеток в сутки в течение 24 нед в лечении пациентов с ожирением 1-й степени, а также сравнение клинической эффективности двух схем приема Диетрессы (1 таблетка 6 раз в сутки и 2 таблетки 3 раза в сутки) в течение 24 нед применения.

Материалы и методы

Дизайн исследования – многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах. Проведено на территории РФ в 17 исследовательских центрах с декабря 2011 г. по июнь 2013 г. Основанием для проведения клинического исследования явились разрешение Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18.11.2011 №504, одобрение Совета по этике при Министерстве здравоохранения и социального развития РФ (выписка из протокола от 05.10.2011 №27) и положительное экспертное заключение ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

Пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с ожирением 1-й степени (индексом массы тела – ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м²) включались в исследование. Пациенты с симптоматическим (вторичным) ожирением, декомпенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным

диабетом 2-го типа не включались в исследование в соответствии с протоколом.

После подтверждения пригодности пациента к участию в исследовании с помощью автоматизированной интерактивной голосовой системы (IVRS), основанной на генераторе случайных чисел, проводилась процедура рандомизации, которая выполнялась с учетом соотношения численности участников исследуемых групп (173:173:33:33 для групп Диетресса-1, Диетресса-2, плацебо-3 и плацебо-4 соответственно). Пациенты распределялись в 4 группы с различными схемами приема Диетрессы или плацебо:

- 1-я (Диетресса-1) – по 1 таблетке 6 раз в сутки;
- 2-я (Диетресса-2) – по 2 таблетки 3 раза в сутки;
- 3-я (плацебо-3) – по 1 таблетке 6 раз в сутки;
- 4-я (плацебо-4) – по 2 таблетки 3 раза в сутки.

Препарат назначался за 15–30 мин до еды и в промежутках между приемами пищи. Пациенты применяли Диетрессу внутрь, держа во рту до полного растворения.

Таблетки плацебо и Диетрессы имели одинаковый вид и органолептические свойства. Исследуемый препарат поставлялся в коробках, пачках и упаковках, не несущих информации о действующем веществе. Пациенты, исследователи, сотрудники исследовательских центров и команда спонсора проекта не были информированы о назначенной терапии (Диетресса или плацебо) до завершения исследования и закрытия базы данных. Каждый пациент мог быть рандомизирован только один раз в ходе исследования.

Общая продолжительность исследования, включая курс терапии, составляла 24 нед. В процессе лечения и наблюдения пациенты осуществляли 7 визитов, в ходе которых регистрировались окружность талии, ИМТ, проводилось взвешивание пациента, оценивались частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление. В ходе объективного осмотра врач осуществлял контроль назначенной и сопутствующей терапии, оценивал безопасность лечения.

На всех визитах заполняли шкалу HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная шкала тревоги и депрессии), позволяющую оценить безопасность терапии по влиянию на динамику выраженности тревоги и депрессии. При интерпретации результатов учитывали суммарный показатель по каждой подшкале (тревога или депрессия):

- значения от 0 до 7 баллов – норма;
- 8–10 – соответствует субклинически выраженной тревоге/депрессии;
- 11 и более – клинически выраженная тревога/депрессия.

На 1, 2, 4 и 7-м визитах заполняли опросник SF-36, позволяющий оценить качество жизни, психическую и физическую составляющие здоровья. На 1, 4 и 7-м визитах проводили лабораторные исследования с целью оценки безопасности терапии. Пациенты могли получать лекарственные препараты, разрешенные к применению в ходе исследования. За 6 мес до включения в исследование, а также в ходе проведения исследования (с момента подписания информированного согласия и начала скрининга) не разрешалась любая терапия, способная повлиять на массу тела пациента (например, глюкокортикоиды, анорексигенные препараты, гормональные контрацептивы и др.).

Первичные конечные точки:

- доля пациентов со снижением массы тела на 5% и более через 24 нед лечения;
- среднее снижение массы тела (абсолютное и относительное) через 24 нед лечения.

Вторичные конечные точки:

- доля пациентов со снижением массы тела на 5% и более через 4, 8, 12, 16 и 20 нед лечения;
- среднее снижение массы тела [абсолютное (кг) и относительное (%)] через 4, 8, 12, 16 и 20 нед лечения;
- изменение окружности талии через 4, 12 и 24 нед лечения;
- динамика качества жизни по данным опросника SF-36 через 4, 12 и 24 нед лечения.

Безопасность исследуемой терапии оценивалась по наличию и характеру нежелательных явлений (НЯ), в том числе со стороны центральной нервной системы (включая психические расстройства по сумме баллов шкалы HADS), их связи с приемом препарата и другим характеристикам; динамике лабораторных показателей (клинический анализ крови, биохимические маркеры).

Статистическая обработка данных

Обработка данных и все статистические расчеты производились с использованием статистического пакета SAS-9.4.

Для сравнения долей пациентов использовались точный критерий Фишера, критерий χ^2 либо критерий Cochran–Mantel–Haenszel (СМН). Сравнение средних проводилось с помощью модифицированного двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Для множественных сравнений применялись поправка Бонферрони и метод симуляций для контроля ошибки первого рода. Анализ динамики показателей выполнялся с помощью дисперсионного или ковариационного анализа (ANOVA/ANCOVA) в модификации для повторных измерений (Repeated Measures). При описании результатов приводится скорректированное по данному методу значение p (величины ошибки первого рода).

Оценка размера выборки для анализа эффективности основывалась на предположении о том, что значимым превосходством одной из схем приема препарата над другой будет служить 17,5% (и более) преобладание соответствующей подгруппы пациентов, потерявших при данной кратности не менее 5% своей массы тела к окончанию курса лечения. Для достижения приемлемой статистической мощности критерия ($p=0,8$) при двусторонней нулевой гипотезе и уровне значимости ошибки первого рода, выбранной с учетом множественных сравнений более консервативной и равной 1,7%, размер каждой из 2 групп препарата должен быть не менее 173 человек. С другой стороны, на основании ранее полученных результатов правомерно исходить из предположения о том, что эффект плацебо будет получен у 15% пациентов, в то время как в группе препарата – у 40–45% пациентов, потерявших при данной схеме приема препарата не менее 5% своей первоначальной массы тела к окончанию 6-месячного курса лечения. Альтернативная гипотеза (превосходство результатов лечения в группах препарата над группой плацебо) в данном случае является односторонней. Учитывая оба допущения, для достижения критической мощности критерия ($p=0,8$) и уровня значимости α , равного 1,7%, в предположении, что эффект препарата будет превосходить плацебо не менее чем на 25%, размер каждой из 2 групп плацебо должен быть равным 33 пациентам (предполагая максимально консервативный эффект плацебо на уровне 15%).

Исходные значения демографических, антропометрических данных, а также жизненно важных показателей, частоты сопутствующих заболеваний и получаемой терапии представлены для объединенной группы Диетрессы (Диетресса-1 + Диетресса-2) и объединенной группы плацебо (плацебо-3 + плацебо-4).

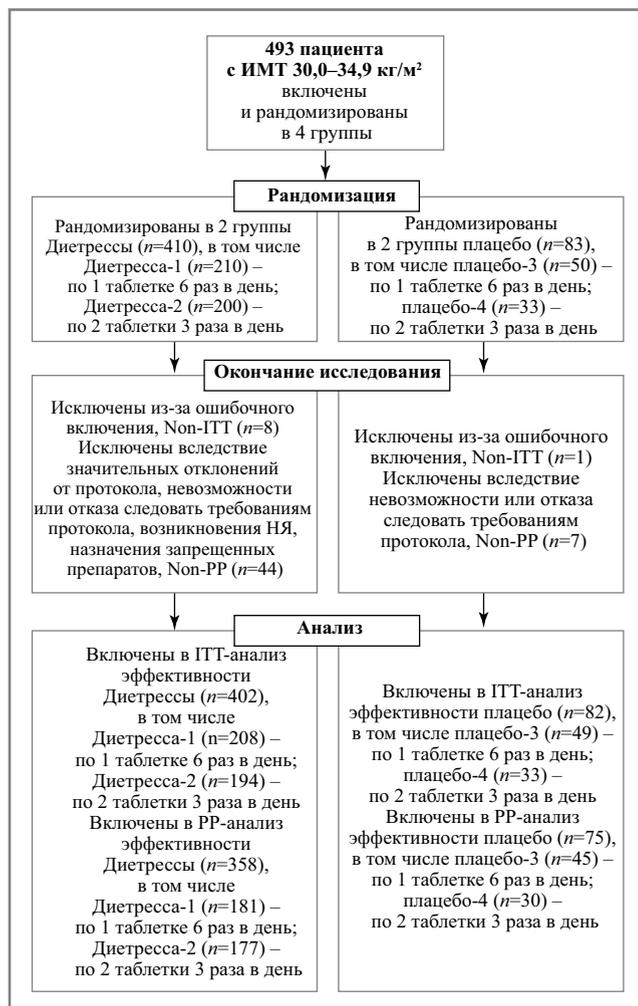


Рис. 2. Движение пациентов в ходе исследования.

Fig. 2. Patient flow.

Анализ эффективности по первичным конечным точкам представлен для всех анализируемых схем лечения. Два первых вторичных критерия эффективности оценивались для двух схем лечения. Изменение окружности талии через 4, 12 и 24 нед лечения и динамика качества жизни по данным опросника SF-36 через 4, 12 и 24 нед лечения оценивались для объединенной группы Диетрессы и объединенной группы плацебо. Безопасность проводимой терапии оценивалась также для объединенной группы Диетрессы и объединенной группы плацебо.

Результаты клинико-демографического анализа пациентов

Всего в исследование включили 493 пациентов («все включенные в исследование пациенты», или Total set), которые рандомизированы в 4 группы, в том числе 410 – в 2 группы Диетрессы (Диетресса-1 – 210 пациентов; Диетресса-2 – 200) и 83 – в 2 группы плацебо (плацебо-3 – 50 пациентов; плацебо-4 – 33). Выборка «включенных и рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата» ($n=493$), использовалась для оценки безопасности исследуемой терапии (Safety population); **рис. 2**.

В ходе исследования выявлено, что 8 пациентов, рандомизированных в 2 группы Диетрессы, и 1 пациент группы

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов объединенной группы Диетресса и плацебо для Total set-выборки
Table 1. Baseline characteristics of patients in Dietressa and placebo total set groups

Показатель	Группа/препарат		Статистика
	Диетресса-1+2 (n=410)	плацебо-3+4 (n=83)	
Возраст, лет	41,9±12,1	42,1±10,6	t=-0,12; p=0,91
Пол, n (%)			
Мужчины	55 (13)	8 (10)	$\chi^2=0,88$; p=0,35
Женщины	355 (87)	75 (90)	
Масса тела, кг	88,3±10,0	86,7±8,5	t=1,35; p=0,18
ИМТ, кг/м ²	32,1±1,4	32,0±1,4	t=0,62; p=0,54

Таблица 2. Исходные значения тревоги и депрессии у пациентов объединенной группы Диетресса и плацебо по шкале HADS для Total set-выборки

Table 2. Baseline characteristics of anxiety and depression levels among patients in Dietressa and placebo groups according to the HADS scale for the Total set sample

Показатель, баллы	Группа/препарат		Статистика
	Диетресса-1+2 (n=410)	плацебо-3+4 (n=83)	
Тревога	6,4±3,4	6,4±3,6	t=0,13; p=0,90
Депрессия	5,0±3,0	4,6±2,9	t=0,93; p=0,35

Таблица 3. Сопутствующие заболевания и терапия у пациентов объединенной группы Диетресса и плацебо

Table 3. Concomitant diseases and therapy among patients in Dietressa and placebo groups

Показатель/выборка	Группа/препарат		Статистика, p-value
	Диетресса-1+2	плацебо-3+4	
Наличие сопутствующих заболеваний	211 (52)	49 (60)	
Болезни сосудов	125 (31,1)	21 (25,6)	0,358
Болезни эндокринной системы	34 (8,5)	8 (9,8)	0,670
Болезни сердца	17 (4,2)	2 (2,4)	0,754
Болезни органов желудочно-кишечного тракта	67 (16,7)	21 (25,6)	0,061
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	107 (26,6)	18 (22,0)	0,410
Болезни нервной системы	31 (7,7)	7 (8,5)	0,822
Наличие сопутствующей терапии	115 (28,6)	20 (24,4)	0,759
Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему	45 (11,2)	5 (6,1)	0,415
β-Адреноблокаторы	32 (8,0)	4 (4,9)	0,687
Блокаторы кальциевых каналов	15 (3,7)	4 (4,9)	0,825
Антиадренергические препараты центрального действия	1 (0,2)	0 (0,0)	1
Диуретики	1 (0,2)	0 (0,0)	1
Ингибиторы агрегации тромбоцитов	12 (3,0)	1 (1,2)	0,83
Гиполипидемические препараты	12 (3,0)	0 (0,0)	0,343
Противовоспалительные препараты	6 (1,5)	4 (4,9)	0,094
Анальгетики	14 (3,5)	1 (1,2)	0,694

Примечание. Данные представлены как n (%).

плацебо, включены ошибочно, так как не соответствовали критериям включения или имели критерии невключения. Таким образом, Full analysis set составили 484 пациента (в том числе 402 – 2 групп Диетресса и 82 – 2 групп плацебо). На основании этих данных проводили Intention to treat (ITT)-анализ эффективности. В Per Protocol (PP)-анализ включили результаты лечения и наблюдения 433 пациентов – данные пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии со всеми процедурами протокола (результаты представлены в квадратных скобках).

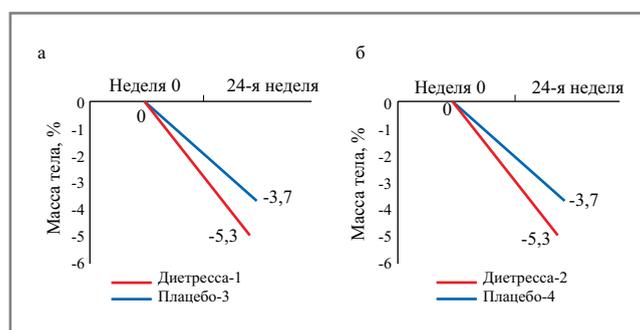
Средний возраст всех участников, включенных в исследование, составил 42,0±11,9 года, масса тела – 88,1±9,8 кг, ИМТ – 32,0±1,4 кг/м². Большую часть пациентов составляли женщины. Исходные характеристики пациентов и значения уровня тревоги и депрессии у них представлены в табл. 1, 2.

Средний возраст всех участников, включенных в исследование, составил 42,0±11,9 года, масса тела – 88,1±9,8 кг, ИМТ – 32,0±1,4 кг/м². Большую часть пациентов составляли женщины. Исходные характеристики пациентов и значения уровня тревоги и депрессии у них представлены в табл. 1, 2.

Таблица 4. Доли пациентов со снижением массы тела на 5% и более через 24 нед**Table 4. Proportion of patients with a weight loss of 5% or more after 24 weeks**

Группа	ITT-анализ	PP-анализ
Диетресса-1	101/208 (49%)	96/181 (53%)
Диетресса-2	93/194 (48%)	91/177 (51%)
Объединенная группа Диетресса	194/402 (48%)	187/358 (52%)
Плацебо-3	16/49 (33%)	15/45 (33%)
Плацебо-4	7/33 (21%)	5/30 (17%)
Объединенная группа плацебо	23/82 (28%)	20/75 (27%)
Сравнительный анализ		
Диетресса-1 vs плацебо-3	$\chi^2=4,05; p=0,04$	$\chi^2=5,60; p=0,018$
Диетресса-2 vs плацебо-4	$\chi^2=8,17; p=0,004$	$\chi^2=12,45; p=0,0004$
Диетресса 1+2 vs плацебо-3+4	$\chi^2\text{CMH}=11,37; p=0,0007$	$\chi^2\text{CMH}=16,59; p<0,0001$
Диетресса-1 vs Диетресса-2	$\chi^2=0,02; p=0,90$	$\chi^2=0,09; p=0,76$

Примечание. Данные представлены как n_1/n_2 (%), где n_1 – число пациентов, снизивших массу тела, n_2 – число пациентов в выборке, % – доля пациентов, снизивших массу тела. $\chi^2\text{CMH}$ – модификация критерия χ^2 для множественных сравнений (частотный анализ таблиц сопряженности с независимыми стратами).

**Рис. 3. Относительное снижение массы тела за 24 нед для PP-выборки по 2 схемам приема.****Fig. 3. Relative weight loss over 24 weeks for a Per Protocol sample for 2 regimens.**

Сопутствующие заболевания имели более 1/2 участников исследования, в том числе 52% пациентов объединенной группы Диетресса и 60% – объединенной группы плацебо. У большинства из них зарегистрировано от 1 до 6 клинических диагнозов, у некоторых лиц, по данным врачей-исследователей, диагностировано 7 и более заболеваний. Самыми распространенными являлись болезни сосудов, частота которых в объединенной группе Диетресса составила 31,1%, в объединенной группе плацебо – 25,6%. Артериальная гипертензия диагностирована у 23,6% пациентов объединенной группы Диетресса и 15,9% пациентов в объединенной группе плацебо. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей зарегистрирован у 2% пациентов в объединенной группе Диетресса. Варикозная болезнь вен нижних конечностей диагностирована у 5,2% пациентов объединенной группы Диетресса и 8,5% объединенной группы плацебо.

Доля пациентов объединенной группы Диетресса, получавших сопутствующую терапию, составила 28,6%, объединенной группы плацебо – 24,4%. Подробное описание терапии представлено в **табл. 3**.

Сравнительный анализ исходных демографических, антропометрических данных, а также жизненно важных показателей, частоты сопутствующих заболеваний и получаемой терапии показал, что пациенты в объединенной

группе Диетресса не имели значимых различий с пациентами объединенной группы плацебо.

Результаты по оценке эффективности

Результаты по первичным конечным точкам

Доля пациентов со снижением массы тела на 5% и более через 24 нед лечения. В группе Диетресса-1 доля пациентов, достигших целевого значения снижения массы тела на 5% и более, составила 49% [53%] (против 33% [33%] в группе плацебо-3, $p=0,04$ [$p=0,018$]), в группе Диетресса-2 – 48% [51%] (против 21% [17%] в группе плацебо-4, $p=0,004$ [$p=0,0004$]). Лечение препаратом Диетресса привело к снижению массы тела на 5% и более у 48% [52%] пациентов в объединенной группе Диетресса, статистически значимо превосходя результаты объединенной группы плацебо, в которой только 28% [27%] достигли 5% и более снижения массы тела ($p=0,0007$ [$p<0,0001$]); **табл. 4**.

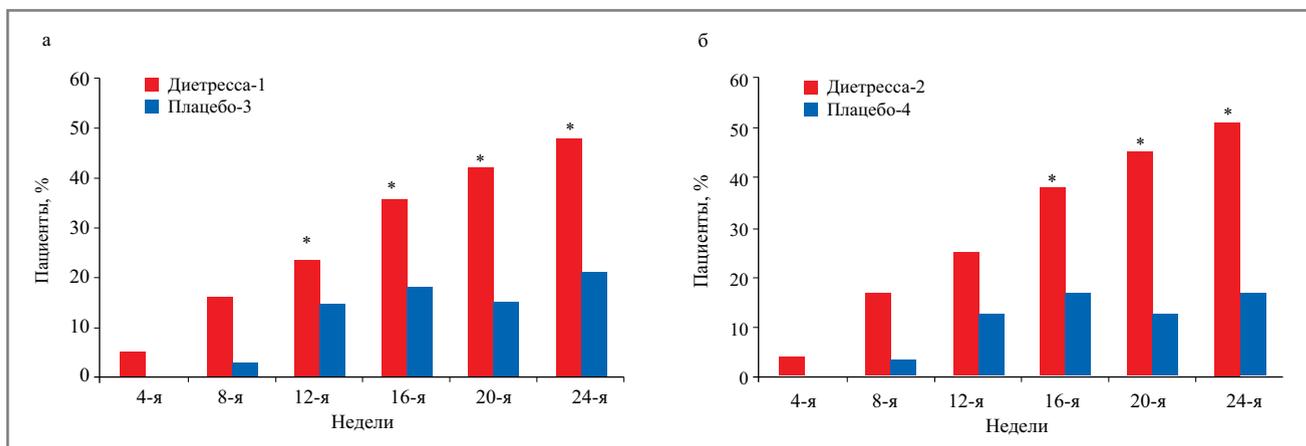
Результаты, полученные в группах Диетресса-1 и Диетресса-2, значимо не различались по первичной конечной точке ($p=0,90$ [0,76]).

Среднее снижение массы тела [абсолютное (кг) и относительное (%)] через 24 нед лечения. Прием препарата Диетресса приводил к значимому уменьшению массы тела по сравнению с исходными значениями у пациентов групп Диетресса-1 ($p<0,0001$ [$p<0,0001$]) и Диетресса-2 ($p<0,0001$ [$p<0,0001$]), а также по данным суммарного анализа 2 групп (Диетресса-1+2; $p<0,0001$ [$p<0,0001$]); **табл. 5**. К 24-й неделе в группе Диетресса-1 наблюдалось среднее абсолютное (кг) снижение массы тела на $-4,4\pm 4,2$ [$-4,8\pm 4,2$] кг (против плацебо-1, $p=0,03$ [$p=0,03$], в группе Диетресса-2 на $-4,4\pm 4,4$ [$-4,7\pm 4,4$] (против плацебо-4, $p=0,07$ [$p=0,04$], в объединенной группе Диетресса составило $-4,4\pm 4,3$ [$-4,7\pm 4,3$] кг против плацебо-3+4, $p=0,004$ [$p=0,002$]). Среднее изменение массы тела пациентов групп Диетресса-1 и Диетресса-2 не имело значимых различий через 24 нед лечения ($p=0,96$ [0,82]).

Среднее относительное (%) снижение массы тела за 24 нед лечения Диетрессой по первой схеме составило $4,9\pm 4,7\%$ [$-5,3\pm 4,6$] ($p<0,0386$) [$p<0,0364$], по второй схеме – $4,9\pm 4,9\%$ [$-5,3\pm 4,9$] ($p<0,0249$) [$p<0,0061$], в объединенной группе Диетресса – $4,9\pm 4,8\%$ [$-5,3\pm 4,7$] ($p=0,007$) [$p=0,003$]; **рис. 3**.

Таблица 5. Влияние препарата Диетресса на абсолютное и относительное снижение массы тела у пациентов разных групп лечения**Table 5.** The effect of Dietressa on absolute and relative weight loss in patients of different treatment groups

Группы/показатели	ITT-анализ		PP-анализ	
	неделя 0	24-я неделя	неделя 0	24-я неделя
Диетресса-1				
Масса тела, кг	89,1±10,6	84,7±10,6	89,4±10,9	84,7±10,9
Число пациентов, <i>n</i>	208	208	181	181
Неделя 0 vs Неделя 24*	<i>t</i> =4,3; <i>p</i> <0,0001		<i>t</i> =4,2; <i>p</i> <0,0001	
Δm (24-я неделя – неделя 0), кг	-4,4±4,2		-4,8±4,2	
Δm (24-я неделя – неделя 0), %	-4,9±4,7		-5,3±4,6	
Диетресса-2				
Масса тела, кг	87,5±9,5	83,1±9,4	87,6±9,6	82,9±9,5
Число пациентов, <i>n</i>	194	194	177	177
Неделя 0 vs 24-я неделя*	<i>t</i> =4,6; <i>p</i> <0,0001		<i>t</i> =4,6; <i>p</i> <0,0001	
Δm (24-я неделя – неделя 0), кг	-4,4±4,4		-4,7±4,4	
Δm (24-я неделя – неделя 0), %	-4,9±4,9		-5,3±4,9	
Диетресса-1+2				
Масса тела, кг	88,4±10,1	84,0±10,1	88,5±10,3	83,8±10,3
Число пациентов, <i>n</i>	402	402	358	358
Неделя 0 vs 24-я неделя*	<i>t</i> =6,2; <i>p</i> <0,0001		<i>t</i> =6,1; <i>p</i> <0,0001	
Δm (24-я неделя – неделя 0), кг	-4,4±4,3		-4,7±4,3	
Δm (24-я неделя – неделя 0), %	-4,9±4,8		-5,3±4,7	
Плацебо-3				
Масса тела, кг	87,1±7,7	84,2±8,2	87,6±7,8	84,4±8,4
Число пациентов, <i>n</i>	49	49	45	45
Неделя 0 vs 24-я неделя*	<i>t</i> =1,8; <i>p</i> =0,07		<i>t</i> =1,9; <i>p</i> =0,06	
Δm (24-я неделя – неделя 0), кг	-3,0±3,5		-3,2±3,3	
Δm (24-я неделя – неделя 0), %	-3,4±4,2		-3,7±3,9	

**Рис. 4.** Доли пациентов со снижением массы тела на 5% и более в течение 24 нед лечения для PP-выборки.**p*<0,05 по сравнению с контрольной группой.**Fig. 4.** Proportion of patients with a weight loss of 5% or more during 24 weeks of treatment for the PP sample.**Результаты по вторичным конечным точкам**

Доля пациентов со снижением массы тела на 5% и более через 4, 8, 12, 16 и 20 нед лечения. Значимый эффект в группе Диетресса-1 достигнут к 12-й неделе терапии: доля пациентов, достигших снижения массы тела на 5% и более, составила 26% [27%] против 12% [13%] в группе плацебо-3 (*p*=0,04 [*p*=0,05]). В группе Диетресса-2 значимые разли-

чия с плацебо-терапией показаны на 16-й неделе терапии. Доля пациентов, достигших цели в группе Диетресса-2, составила 36% [38%] против 18% [17%] в группе плацебо-4 (*p*=0,04 [*p*=0,02]); **рис. 4.**

В последующие недели доля пациентов, достигших конечной точки, увеличивалась, составив к окончанию терапии 49% [53%] в группе Диетресса-1 и 48% [51%]

Таблица 5. Влияние препарата Диетресса на абсолютное и относительное снижение массы тела у пациентов разных групп лечения (Окончание)**Table 5. The effect of Dietressa on absolute and relative weight loss in patients of different treatment groups**

Группы/показатели	ITT-анализ		PP-анализ	
	неделя 0	24-я неделя	неделя 0	24-я неделя
Плацебо-4				
Масса тела, кг	86,1±9,8	83,2±10,1	86,7±10,1	83,8±10,2
Число пациентов, <i>n</i>	33	33	30	30
Неделя 0 vs 24-я неделя*	<i>t</i> =1,2; <i>p</i> =0,24		<i>t</i> =1,1; <i>p</i> =0,27	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), кг	-2,9±2,8		-2,9±2,7	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), %	-3,4±3,3		-3,4±3,1	
Плацебо-3+4				
Масса тела, кг	86,7±8,6	83,8±9,0	87,3±8,7	84,2±9,1
Число пациентов, <i>n</i>	82	82	75	75
Неделя 0 vs 24-я неделя*	<i>t</i> =2,1; <i>p</i> =0,034		<i>t</i> =2,1; <i>p</i> =0,035	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), кг	-2,9±3,2		-3,1±3,1	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), %	-3,4±3,8		-3,6±3,6	
Неделя 0*				
Диетресса-1 vs плацебо-3	<i>t</i> =1,3; <i>p</i> =0,21		<i>t</i> =1,0; <i>p</i> =0,30	
Диетресса-2 vs плацебо-4	<i>t</i> =0,8; <i>p</i> =0,44		<i>t</i> =0,5; <i>p</i> =0,65	
Диетресса-1+2 vs плацебо-3+4	<i>t</i> =1,4; <i>p</i> =0,17		<i>t</i> =1,0; <i>p</i> =0,33	
Диетресса-1 vs Диетресса-2	<i>t</i> =1,6; <i>p</i> =0,11		<i>t</i> =1,7; <i>p</i> =0,09	
Изменение массы тела, кг				
Диетресса-1 vs плацебо-3	<i>t</i> =-2,2; <i>p</i> =0,03		<i>t</i> =-2,3; <i>p</i> =0,03	
Диетресса-2 vs плацебо-4	<i>t</i> =-1,8; <i>p</i> =0,07		<i>t</i> =-2,1; <i>p</i> =0,04	
Диетресса-1+2 vs плацебо-3+4	<i>t</i> =-2,9; <i>p</i> =0,004		<i>t</i> =-3,1; <i>p</i> =0,002	
Диетресса-1 vs Диетресса-2	<i>t</i> =-0,05; <i>p</i> =0,96		<i>t</i> =-0,2; <i>p</i> =0,82	
Изменение массы тела, %				
Диетресса-1 vs плацебо-3	<i>t</i> =-2,08, <i>p</i> =0,0386		<i>t</i> =-2,10, <i>p</i> =0,0364	
Диетресса-2 vs плацебо-4	<i>t</i> =-2,3, <i>p</i> =0,0249		<i>t</i> =-2,85, <i>p</i> =0,0061	
Диетресса-1+2 vs плацебо-3+4	<i>t</i> =-2,7, <i>p</i> =0,007		<i>t</i> =-2,95, <i>p</i> =0,003	

Примечание. Данные представлены как *M*±*SD*; *для сравнения средних значений и различий в изменениях массы тела через 24 нед между группами Диетресса и плацебо использовался критерий Стьюдента (*t*; *p*).

в группе Диетресса-2 (против 33% [33%] и 21% [17%] в группах плацебо-3 и плацебо-4; *p*=0,04 [*p*=0,02] и *p*=0,004 [*p*=0,0004] соответственно). Статистически значимых различий между двумя схемами приема препарата Диетресса в течение 24 нед не выявлено.

Среднее снижение массы тела [абсолютное (кг) и относительное (%)] через 4, 8, 12, 16 и 20 нед лечения. Средние значения массы тела пациентов исходно и через каждые 4 нед в течение всего периода лечения представлены в табл. 6. Изменение средних абсолютных значений массы тела в группах Диетресса-1 и Диетресса-2 было более значимым, чем в группах плацебо-3 (*p*=0,024 [0,036]) и плацебо-4 (*p*=0,044 [*p*=0,02]), и не имело различий между собой (Диетресса-1 и Диетресса-2; *p*=0,76 [*p*=0,96]).

Дисперсионный анализ по фактору «Группа» также продемонстрировал значимую динамику потери массы тела в относительных значениях (%), ANOVA 1–3: *p*=0,019 [0,03] и ANOVA 2–4: *p*=0,043 [0,02]. Между собой обе схемы приема Диетресса не имели различий ни по абсолютному (ANOVA 1–2: *p*=0,99), ни по относительному (ANOVA 1–2: *p*=0,90) снижению массы тела. Ни при одной схеме лечения динамика снижения массы тела к 24-й неделе «не выходила на плато».

Влияние на окружность талии через 4, 12 и 24 нед. Окружность талии значимо уменьшалась каждые 4 нед по сравнению с исходными значениями. Уже к 4-й неделе лечения в объединенной группе Диетресса наблюдалось уменьшение окружности талии с исходных 98,7±8,8 [99,0±8,8] до 97,0±8,8 [97,2±8,8] см (*p*<0,0001 [*p*<0,0001]). Далее окружность талии значимо уменьшалась, составив 95,1±8,6 [95,1±8,6] см к 12-й неделе (*p*<0,0001 [*p*<0,0001]) и 93,5±8,4 [93,4±8,4] см – к 24-й (*p*<0,0001 [*p*<0,0001]).

Оценка качества жизни по данным опросника SF-36. При суммарном анализе 2 групп терапии показано, что препарат приводил к улучшению показателей психического компонента на 4-й (*p*<0,0001 [*p*<0,0001]) и 24-й неделях (*p*=0,006 [*p*=0,006]). Улучшение показателей на фоне плацебо-терапии зарегистрировано лишь на 4-й неделе (*p*=0,0006 [*p*=0,0035]), тогда как в последующие недели лечения эффект плацебо отсутствовал (рис. 5).

Положительная динамика физического компонента здоровья отмечена на 4-й (*p*=0,003 [*p*=0,0007]) и 12-й (*p*=0,006 [0,0033]) неделях приема Диетресса, в то время как в группе плацебо положительные изменения отсутствовали на протяжении всех 24 нед применения (см. рис. 5).

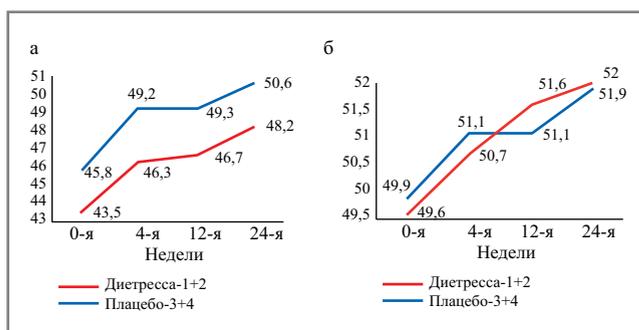


Рис. 5. Динамика показателя психического (а) и физического (б) компонента здоровья по данным опросника SF-36 в процессе лечения препаратом Диетресса для РР-выборки.

Fig. 5. Dynamics of the mental (a) and physical (b) health components according to the SF-36 questionnaire during treatment with Dietressa for the PP sample.

Результаты по оценке безопасности

Всего в течение периода лечения и наблюдения зарегистрировано 331 НЯ у 196 пациентов, в том числе 261 НЯ у 163 (39,8%) пациентов объединенной группы Диетресса и 70 НЯ у 33 (39,8%) участников объединенной группы плацебо. Частотный анализ (критерий χ^2) не показал значимых различий между числом пациентов с НЯ в объединенной группе Диетресса и объединенной группе плацебо ($p=0,9996$).

Средняя частота НЯ на 1 пациента объединенной группы Диетресса была значимо меньше, чем на 1 пациента объединенной группы плацебо (0,64 против 0,84; точный критерий Фишера; $p=0,001$). Частота НЯ, имеющих отношение к тому или иному коду MedDRA, значимо не различалась между объединенной группой Диетресса и объединенной группой плацебо.

В связи с тем, что протокол предполагал использование шкалы HADS с целью выявления тревоги и депрессии, все изменения показателей (увеличение баллов подшкал выше нормы) регистрировались врачами-исследователями как НЯ, относящиеся к психическим расстройствам. Именно поэтому НЯ данной категории считались самыми распространенными на протяжении исследования. Психические расстройства регистрировали у 100 (24,4%) пациентов в объединенной группе Диетресса и 13 (15,7%) в объединенной группе плацебо. Следует отметить, их частота не имела значимых различий в группах ($p=0,088$).

Исходно субклинически выраженная тревога/депрессия выявлялась у 97 (24%)/59 (14%) участников объединенной группы Диетресса, а клинически выраженная – у 49 (12%)/15 (4%) пациентов; в объединенной группе плацебо – у 18 (22%)/10 (12%) и 11 (13%)/3 (4%) пациентов соответственно. К 24-й неделе терапии субклинически выраженная тревога/депрессия регистрировалась у 28 (7%)/19 (5%) пациентов, клинически выраженная – у 17 (4%)/5 (1%) в объединенной группе Диетресса против 3 (4%)/3 (4%) и 3 (4%)/0 (0%) пациентов соответственно в объединенной группе плацебо. Однофакторный ковариационный анализ для повторных измерений (one-way repeated measures ANCOVA) показал значимое снижение выраженности тревоги/депрессии в процессе 24 нед лечения у пациентов, которые имели отклонения от нормы баллов тревоги/депрессии (рис. 6, 7). Частота выявления субклинически/клинически выраженной тревоги/депрессии в процессе 24 нед лечения не имела статистически значимых различий между объединенной группой Диетресса и объединенной группой плацебо.

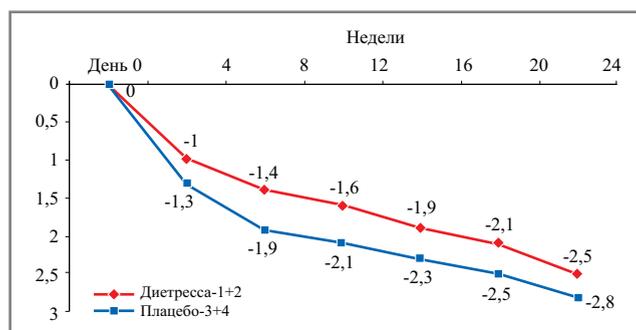


Рис. 6. Динамика выраженности тревоги по шкале HADS в процессе лечения.

Примечание. Фактор «Визит»: $F5/1020=4,9$; $p=0,001$.

Fig. 6. Dynamics of the severity of anxiety in accordance with the HADS scale during treatment.

Note. The “Visit” factor: $F5/1020=4,9$; $p=0,001$.

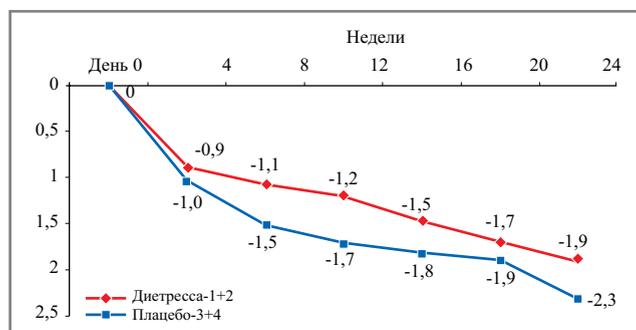


Рис. 7. Динамика выраженности депрессии по шкале HADS в процессе лечения.

Примечание. Фактор «Визит»: $F5/590=6,5$; $p<0,0001$.

Fig. 7. Dynamics of depression severity in accordance with the HADS scale during treatment.

Note. The “Visit” factor: $F5/590=6,5$; $p<0,0001$.

Вторыми по частоте встречаемости стали НЯ, относящиеся к нарушениям обмена веществ, расстройствам питания, к которым причислялись, например, повышение аппетита, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, снижение чувства голода и др. Эти НЯ выявлены у 27 (6,6%) пациентов объединенной группы Диетресса и 10 (12,0%) участников объединенной группы плацебо ($p=0,107$). Наиболее часто эти НЯ представлены жалобами на повышение аппетита, которое чаще встречалось у участников объединенной группы плацебо: 7,2% (6 пациентов) против 2,2% (9 пациентов) в объединенной группе Диетресса ($p=0,027$), что объясняется способностью Диетресса уменьшать чувство голода (отмеченное исследователями у некоторых пациентов как НЯ); плацебо подобным эффектом не обладало.

Препарат не оказывал отрицательного влияния на жизненно важные функции и лабораторные показатели участников исследования.

Частота распределения НЯ в зависимости от степени тяжести (значения по тесту СМН 0,16; $p=0,689$) и достоверности причинно-следственной связи с препаратом (значения по тесту СМН 3,15; $p=0,076$) не различалась в объединенной группе Диетресса и объединенной группе плацебо.

В объединенной группе Диетресса по степени тяжести 85,4% НЯ классифицировали как НЯ легкой степени, 12,6% – средней степени и 1,9% – тяжелой, в то время как

Таблица 6. Средние значения массы тела пациентов в течение 24 нед
Table 6. Mean body weight values of patients over 24 weeks

Неделя лечения	Диетресса-1 (n=208)	Плацебо-3 (n=49)	Диетресса-2 (n=194)	Плацебо-4 (n=33)
ITT-анализ				
0	89,1±10,6	87,1±7,7	87,5±9,5	86,1±9,8
4-я	87,8±10,5	86,4±7,6	86,3±9,5	85,4±9,9
8-я	86,9±10,	86,0±7,6	85,3±9,5	84,8±10,0
12-я	86,3±10,6	85,3±7,9	84,6±9,3	84,3±10,4
16-я	85,7±10,7	84,7±8,0	84,0±9,4	83,9±10,1
20-я	85,2±10,6	84,4±8,1	83,6±9,4	83,8±10,3
24-я	84,7±10,6	84,2±8,2	83,1±9,4	83,2±10,1
ANCOVA 1–3	F _{1/254} =5,12; p=0,024		–	
ANCOVA 2–4	–		F _{1/224} =4,09; p=0,044	
ANCOVA 1–2	F _{1/399} =0,09; p=0,76			
PP-анализ				
	(n=181)	(n=45)	(n=177)	(n=30)
0-я	89,4±10,9	87,6±7,8	87,6±9,6	86,7±10,1
4-я	88,0±10,8	86,8±7,8	86,3±9,6	86,0±10,2
8-я	87,0±10,8	86,0±7,8	85,3±9,6	85,4±10,3
12-я	86,4±10,9	85,5±8,1	84,5±9,4	84,9±10,5
16-я	85,7±11,0	84,9±8,3	83,9±9,5	84,5±10,3
20-я	85,2±10,9	84,7±8,4	83,4±9,5	84,4±10,4
24-я	84,7±10,9	84,4±8,4	82,9±9,5	83,8±10,2
ANCOVA 1–3	F _{1/223} =4,47; p=0,036		–	
ANCOVA 2–4	–		F _{1/204} =5,48; p=0,02	
ANCOVA 1–2	F _{1/355} =0,0; p=0,96			

Примечание. ANCOVA 1–3 – данные дисперсионного ковариационного анализа показателей в группах Диетресса-1 и плацебо-3, ANCOVA 2–4 – Диетресса-2 и плацебо-4, ANCOVA 1–2 – Диетресса-1 и Диетресса-2, где ковариата – масса тела на неделе 0, фактор «Группа» (2 уровня), фактор «Неделя» (6 уровней).

в объединенной группе плацебо НЯ легкой степени выявлялись в 85,7% случаев, средней степени – в 14,3%, не зафиксировано ни одного случая, классифицируемого как тяжелый (значения по тесту СМН 0,16; p=0,689). Среди всех НЯ в объединенной группе Диетресса всего 3 случая расценены как имеющие определенную связь с исследуемой терапией.

За время исследования в объединенной группе Диетресса у 3 пациентов зарегистрировано 4 серьезных НЯ (СНЯ), не имевших связи с исследуемой терапией. Среди них – беременность, которая завершилась рождением здорового ребенка, но отмечена Минздравом как СНЯ, так как роды проходили в стационаре. Другие 2 СНЯ связаны с госпитализацией: первый случай – по поводу маточного кровотечения, которое завершилось выздоровлением пациентки, второй – по поводу остеохондроза поясничного отдела позвоночника и секвестрированной грыжи диска L4–5 (пациенту купировали болевой синдром, случай завершился неполным выздоровлением).

Обсуждение

В проведенном исследовании установлены эффективность и безопасность применения Диетресса в дозе 6 таблеток в сутки при лечении ожирения 1-й степени вне зависимости от кратности приема/схемы приема – по 1 таблетке 6 раз в сутки или по 2 таблетки 3 раза в сутки. Вместе с тем на фоне снижения массы тела у пациентов также

продемонстрировано удержание массы тела, что в соответствии с моделью лечения ожирения Эдмонта является первостепенной задачей у пациентов на ранних стадиях ожирения [8].

Доказанная эффективность и безопасность препарата при 24-недельном применении у пациентов для снижения и контроля массы тела удовлетворяет основному критерию, предъявляемому к препаратам для лечения ожирения в соответствии с рекомендациями FDA/EMA, поскольку приводит к снижению массы тела на ≥5% более чем у 35% пациентов в течение 6 мес лечения [16, 17].

Полученные результаты также укладываются в современную концепцию лечения ожирения, представленную в междисциплинарных клинических рекомендациях «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний», предлагающую постепенную потерю массы тела в течение 6 мес с удержанием результата в течение продолжительного времени [18].

Ранее в экспериментально-психологическом исследовании продемонстрировано, что Диетресса снимает психологическое напряжение в период формирования нового стиля питания у пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени, и даже спустя 6–8 мес после отмены терапии у пациентов отсутствует рикошетное повышение аппетита и массы тела [19]. Продемонстрированный в настоящем исследовании благоприятный профиль безопасно-

сти Диетрессы подтвердил полученные ранее результаты в 3-месячном исследовании и представляется существенным преимуществом препарата в лечении ожирения [20].

Препараты, воздействующие на ЭКС, давно обозначены как важные агенты в лечении ожирения, в особенности на ранних этапах развития заболевания, однако вызывали вопросы, связанные с безопасностью [21–23]. Следует добавить, что возникающие нежелательные реакции на фоне приема препаратов часто являются препятствием к намерению продолжать лечение. По данным литературы, приверженность пациентов медикаментозной терапии ожирения низкая и составляет менее 25% к 4-му и менее 2% к 12-му месяцу терапии [24]. Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют, что на фоне лечения Диетрессой происходит стабилизация массы тела без выхода на плато в сочетании с хорошим профилем безопасности, что является базой для долгосрочной терапии ожирения.

Фармакодинамические свойства лекарственного препарата Диетрессы на основе высоких разведений антител к СВ1-рецепторам вызывают большой научный интерес. Сравнительно недавно выявлено, что высокие разведения любых веществ, полученных с использованием технологического процесса, представляющего собой повторяющееся разбавление исходного вещества в сочетании с внешним физическим воздействием, обладают общим свойством – способностью модифицировать активность исходного вещества [11, 12, 25]. Установлено, что триггерным механизмом действия высоких разведений является вызываемое ими изменение конформации исходного вещества/молекулы-мишени.

Важно подчеркнуть, в исследовании представлена популяция пациентов с 1-й степенью ожирения, что соответствует каждому 5-му пациенту в мире с ожирением [26]. Исследование подтверждает тот факт, что ранняя медикаментозная коррекция ожирения способствует предотвращению прогрессирования заболевания, а значит, и развитию его осложнений [27, 28]. Эффективность Диетрессы у данной категории пациентов, вероятно, обусловлена тем, что точкой приложения препарата является ЭКС, которая

вовлечена в процесс ожирения на ранних этапах заболевания [29, 30].

Таким образом, препарат Диетрессы продемонстрировал безопасное терапевтическое воздействие за счет влияния на центральные и периферические механизмы регуляции ЭКС, что клинически выражалось в виде позитивной динамики массы тела, а также существенном улучшении психического и физического компонентов здоровья, что приводило к улучшению качества жизни пациентов.

Заключение

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования демонстрируют эффективность препарата Диетрессы у пациентов с ожирением 1-й степени. Применение препарата в монотерапии сопровождается снижением массы тела вне зависимости от схемы приема. Для терапии Диетрессой показан благоприятный профиль безопасности, что является важным фактором при длительном лечении.

Конфликт интересов. Диетресса – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «НПФ “Материя Медика Холдинг”». [Е.И. Красильникова], С.В. Воробьев, Т.В. Моругова получили грант исследователя от ООО «НПФ “Материя Медика Холдинг”» на проведение клинического исследования.

Conflict of interests: Dietsessa is a commercial drug, which is produced and distributed by LLC “NPF “Materia Medica Holding”. [E.I. Krasil'nikova], S.V. Vorobyev, T.V. Morugova received an investigator's grant from LLC “NPF “Materia Medica Holding” for the clinical trial.

Источник финансирования. Исследование финансировалось за счет гранта ООО «НПФ “Материя Медика Холдинг”». Регистрационный номер clinicaltrials.gov – NCT01535014. Статистический анализ и текущие расходы на обработку статьи предоставлены ООО «НПФ “Материя Медика Холдинг”».

Список сокращений

ИМТ – индекс массы тела
НЯ – нежелательное явление
СНЯ – серьезное нежелательное явление
ЭКС – эндоканнабиноидная система
СМН (Cochran–Mantel–Haenszel) – критерий Кохрана–Мантеля–Хенселя
НАДС (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

ИТТ (Intention to treat) – стратегия анализа данных исследования, в соответствии с которой любой субъект, рандомизированный для лечения, должен быть включен в анализ («Намерение лечиться»)
PP (Per Protocol) – анализ данных пациентов, закончивших исследование в соответствии с протоколом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Accessed: 08.07.2020.
- Bures RM, Mabry PL, Orleans CT, Esposito L. Systems science: a tool for understanding obesity. *Am J Public Health*. 2014;104(7):1156. DOI:10.2105/AJPH.2014.302082
- Vassilopoulou L, Psycharakis C, Petrakis D, et al. Obesity, Persistent Organic Pollutants and Related Health Problems. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:81–110. DOI:10.1007/978-3-319-48382-5_4
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(1):4–12. PMID: 16613757
- Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017;5(7):161. DOI:10.21037/atm.2017.03.107
- Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Рабочая группа. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenje_klin_rek_proekt.pdf. Ссылка активна на 23.11.2020 [Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated with its diseases. National clinical guidelines. Working group. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenje_klin_rek_proekt.pdf. Accessed: 23.11.2020 (in Russian)].
- Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431–7. DOI:10.1038/ijo.2008.102
- Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(3):289–95. DOI:10.1038/ijo.2009.2
- Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):187–94. DOI:10.1007/s13679-017-0262-y

10. Hartley M. Lifestyle modification as first line of treatment for chronic disease. *J Diabetes Metab Disord Control*. 2014;1(2):35-9. DOI:10.15406/jdmdc.2014.01.00009
11. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. *Symmetry*. 2018;10(4):103. DOI:10.3390/sym10040103
12. Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, et al. Insights into the Mechanism of Action of Highly Diluted Biologics. *J Immunol*. 2020;205(5):1345-54. DOI:10.4049/jimmunol.2000098
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Диетресса РУ ЛСР-006933/10. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=816d2f41-e157-448b-b9ed-9707a2331bb0&t. Ссылка активна на 13.11.2020 [Instruction for medical use of Dietressa Registration Number ЛСР-006933/10. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=816d2f41-e157-448b-b9ed-9707a2331bb0&t. Accessed: 13.11.2020 (in Russian)].
14. Хейфец И.А., Бугаева Л.И., Воробьева Т.М., и др. Экспериментальное исследование эффектов «Диетрессы» – нового препарата для лечения ожирения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;152(9):290-3 [Kheifets IA, Bugaeva LA, Vorobyeva TM, et al. Experimental studying of Dietressa's effects – a novel drug for obesity treatment. *Bull Exp Biol Med*. 2011;152(9):290-3 (in Russian)].
15. Мкртумян А.М. Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень Диетрессы – нового препарата для лечения ожирения. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2011;5:2-10 [Mkrtyumyan AM. Endocannabinoid system as a therapeutic target. Dietary pressures of a new drug for the treatment of obesity. *Effectivnaya farmakoterapiya. Endocrinology*. 2011;5:2-10 (in Russian)].
16. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. DOI:10.1159/000442721
17. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management EMA/CHMP/311805/2014. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/comments/overview-comments-received-guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-control_en.pdf. Accessed: 18.06.2021
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99 [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines “Management of obesity and its comorbidities”. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5-99 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12714
19. Решетова Т.В., Жигалова Т.Н. Алиментарное ожирение и расстройства приема пищи: диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2013;3:100-2 [Reshetova TV, Zhigalova TN. Alimentary obesity and eating disorders: diagnosis and treatment. *Lechashii Vrach*. 2013;3:100-2 (in Russian)].
20. Kang JG, Park CY. Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. *Diabetes Metab J*. 2012;36(1):13-25. DOI:10.4093/dmj.2012.36.1.13
21. Moreira FA, Crippa JA. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Braz J Psychiatry*. 2009;31(2):145-53. DOI:10.1590/s1516-44462009000200012
22. Vemuri VK, Janero DR, Makriyannis A. Pharmacotherapeutic targeting of the endocannabinoid signaling system: drugs for obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav*. 2008;93(4-5):671-86. DOI:10.1016/j.physbeh.2007.11.012
23. Guidance for Industry Developing Products for Weight Management. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2007.
24. Hemo B, Endevelt R, Porath A, et al. Adherence to weight loss medications; post-marketing study from HMO pharmacy data of one million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(2):269-75. DOI:10.1016/j.diabres.2011.08.021
25. Петров С.И., Эпштейн О.И. Потенцированные растворы: влияние на сигнал ртути (II) в инверсионной вольтамперометрии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003(Прил.1):6-9 [Petrov SI, Epstein OI. Potentiating solutions: influence on mercury signal (II) in inverse voltammetry. *Bull Exp Biol Med*. 2003(Suppl. 1):6-9 (in Russian)].
26. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):231-40. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30026-9
27. 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. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
28. Canning KL, Brown RE, Wharton S, et al. Edmonton Obesity Staging System Prevalence and Association with Weight Loss in a Publicly Funded Referral-Based Obesity Clinic. *J Obes*. 2015;2015:619734. DOI:10.1155/2015/619734
29. Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*. 2005;54(10):2838-43. DOI:10.2337/diabetes.54.10.2838
30. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254-66. DOI:10.1056/NEJMra1514009

Статья поступила в редакцию /The article received: 01.03.2021



OMNIDOCTOR.RU