

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«31» октября 2023 г. (протокол № 6)

Руководство
по клинической разработке препаратов, применяемых для лечения ожирения

ИСПОЛНИТЕЛИ

Ответственный исполнитель: Проскурина И.А., начальник Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС Центра экспертизы и контроля ГЛС, канд. мед. наук.

Исполнители: Петранева Е.В., ведущий эксперт Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС Центра экспертизы и контроля ГЛС, канд. мед. наук; Горская Т.Е., эксперт 1 категории Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС Центра экспертизы и контроля ГЛС.

СОДЕРЖАНИЕ

1 ВВЕДЕНИЕ	318
2 ПЕРЕЧЕНЬ ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ	319
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	320
3 ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ	321
3.1 Современные подходы к терапии ожирения	321
3.2 Проблемы разработки лекарственных препаратов для лечения ожирения...	324
3.3 Требования к программе клинических исследований лекарственных препаратов для лечения ожирения	326
3.3.1 Требования к фармакологическим исследованиям.....	326
3.3.2. Требования к поисковым клиническим исследованиям	327
3.3.3 Требования к подтверждающим клиническим исследованиям.....	327
3.3.3.1 Цель подтверждающих клинических исследований	327
3.3.3.2 Оценка эффективности	327
3.3.3.2.1 Первичная конечная точка	328
3.3.3.2.2 Вторичные конечные точки.....	328
3.3.3.3 Целевая популяция	329
3.3.3.4 Дизайн подтверждающих клинических исследований	330
3.3.3.5 Интеркуррентные события	330
3.3.3.6 Клинические исследования в особых группах	331
3.3.3.7 Оценка безопасности.....	331
3.3.3.7.1 Нейропсихическая безопасность	331
3.3.3.7.2 Потенциал злоупотребления/зависимости и реакции отмены.....	332
3.3.3.7.3 Сердечно-сосудистая безопасность	332
3.3.3.7.4 Вальвулопатия и легочная гипертензия	332
4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	333
5 СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ	334

1 ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические заболевания [1-3].

ССЗ лидируют среди причин смертности во всем мире, а ключевую роль в развитии факторов риска ССЗ играет абдоминальное ожирение [4]. Установлено, что 20% всех злокачественных новообразований связано с ожирением [5].

Согласно полученным данным исследований, увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 2% снижает среднюю продолжительность жизни на 1 год [6]. Снижение массы тела (МТ) способствует улучшению 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 Endocrinology, ESE) и Всемирной федерации борьбы с ожирением (The Obesity Society, TSO) [7].

Ожирение представляет угрозу здоровью, являясь не только соматической, эстетической, но и социальной проблемой, нарушающей качество жизни пациентов [8].

Распространенность избыточной МТ и ожирения за последние десятилетия в развитых и в развивающихся странах мира достигла эпидемических показателей. Ожирение было признано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) глобальной эпидемией 21 год назад [9]. С того времени число пациентов с ожирением стремительно растет [10].

По данным ВОЗ, в 2016 г. >1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточную МТ (эти же данные указаны в отчете за 2020 г.) [11], 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% [12]. По прогнозам, если тенденция заболеваемости ожирением сохранится, к 2030 г. 60% населения мира могут иметь ожирение или избыточную МТ [13], а 80% подростков с ожирением, будут иметь избыточную МТ во взрослом возрасте, если не будут получать лечения [14]. На 2016 г. в Российской Федерации доля пациентов с избыточной МТ составила 62%, а с ожирением – 26,2% [15].

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 труда [16].

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 действия [17].

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

2 ПЕРЕЧЕНЬ ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ

В настоящем Руководстве применяют следующие термины с соответствующими определениями.

- Безопасность лекарственного препарата – оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациента или населения).
- Клиническое исследование – любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых препаратов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые препараты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью выполнения оценки безопасности и/или эффективности.
- Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.
- Лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.
- Эффективность лекарственного препарата – совокупность характеристик, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического или лечебного эффекта либо восстановление, коррекцию или модификацию физиологической функции.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящем Руководстве применяют следующие сокращения и обозначения.

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ИМТ	- индекс массы тела
ЕАЭС	- Евразийский экономический союз
ЕС	- Европейский Союз
КИ	- клиническое исследование
ЛП	- лекарственный препарат
ЛС	- лекарственное средство
МТ	- Масса тела
НИР	- научно-исследовательская работа
НР	- нежелательные реакции
ОБ	- окружность бедер
ОТ	- окружность талии
СД2	- сахарный диабет 2 типа
СС	- сердечно-сосудистый
ССИ	- сердечно-сосудистый исход
ССЗ	- сердечно - сосудистые заболевания
ЕМА	- Европейское медицинское агентство
ESE	- European Society of Endocrinology, Европейское общество эндокринологов
TSO	- The Obesity Society, Всемирная Федерация борьбы с ожирением
FDA	- Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США

3 ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

3.1 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 [18].

В последующие десятилетия ИМТ стал основным критерием оценки МТ как в клинической практике, так и при проведении клинических исследований (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 [11] (таблица Б.1).

Таблица Б.1 – Классификация ожирения в соответствии с ИМТ

Классификация МТ	Показатель, ИМТ, кг/м ²
Недостаточное питание	<18,5
Нормальное питание	18,5–24,9
Избыточная масса тела	25,0–29,9
Ожирение	>30,0
Ожирение I степени	30,0–34,9
Ожирение II степени	35,0–39,9
Ожирение III степени (морбидное)	>40,0

Примечание – МТ – масса тела, ИМТ – индекс массы тела

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 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 [19].

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, когда все нехирургические методы лечения не оказали должного эффекта, после детального обсуждения с пациентом ожидаемой пользы и всех рисков, готовности пациента к выполнению всех связанных с таким лечением рекомендаций. 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 заболеваемости ожирением в популяции приблизительно 25–30%. Таким образом, хирургические вмешательства неспособны удовлетворить в полной мере потребности в медицинской помощи пациентам с ожирением [19].

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 [19]:

- 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 добиться снижения исходной МТ не менее чем на 5% за 3 мес. И удержание результатов в течение 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. [7, 20, 21]. Если проводимая терапия не привела к 5% снижению МТ у пациентов без СД, и $> 3\%$ снижению МТ у пациентов с СД, прием препарата для лечения ожирения следует прекратить [7, 19].

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 [7, 20].

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 заболеваний [22–27].

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 [21–27].

На этапе удержания МТ рекомендуются ежемесячное консультирование со специалистом (очное или дистанционное), регулярный контроль МТ (взвешивание не реже 1 раза в неделю), сохранение или расширение режима аэробных физических нагрузок, эукалорийное сбалансированное питание [21–27].

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 [20, 28, 29].

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 [7, 22]. 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 [20, 28, 29].

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 возникновение чувства насыщения.

В последнем столетии медикаментозная терапия ожирения включала амфетамины, препараты гормонов щитовидной железы, динитрофенол и различные комбинации ЛП, применение которых было прекращено вскоре после одобрения регулирующими органами в связи с возникновением серьезных нежелательных реакций (НР) [30].

Лекарственные препараты, эффективность и безопасность которых были исследованы при ожирении, включают: митохондриальные разобщители [31], симпатомиметики [30], серотонинергические агонисты [32], ингибиторы липазы [32], антагонисты каннабиноидных рецепторов [33] и семейство пептидов желудочно-кишечного происхождения [30].

Некоторые из ранее разрешенных к применению ЛП для лечения ожирения затем были отозваны с рынка в связи с НР со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) (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) [34].

В настоящее время для снижения МТ применяются следующие ЛП: сибутрамин, орлистат, фентерамин, фентерамин/топирамат, налтрексон/бупропион, лираглутид, Гелезис 100 [35-38]. Из этих ЛП в Российской Федерации для лечения ожирения разрешены к применению орлистат, сибутрамин и лираглутид (согласно информации Государственного реестра лекарственных средств) [39]. Их комбинированное применение не рекомендуется в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

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.

3.2 Проблемы разработки лекарственных препаратов для лечения ожирения

В последние два десятилетия понимание молекулярных механизмов контроля аппетита достигло такого уровня, что разработка ЛП для лечения ожирения смогла осуществляться рационально [40].

В процессе разработки ЛП при переносе фармакологических данных с животных на человека необходимо учитывать, что ряд исследований показал высокую корреляция между грызунами и людьми в снижении МТ при приеме ЛП для лечения ожирения (фентермин/топирамат, сибутрамин, римоабант, топирамат, фентермин, орлистат и др.) [41-42]. 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 [43].

При разработке ЛП для лечения ожирения также следует учитывать неоднородность когорт пациентов с ожирением. Ожирение представляет собой гетерогенное состояние, характеризующееся редкой моногенетической [44] и, чаще всего, полигенной этиологией, связанной с нейроповеденческими, эндокринными и метаболическими причинами [45-47].

Факторы риска, связанные с ожирением, и (или) локусы количественных признаков обнаруживаются почти на каждой хромосоме человека [48, 49]. Эпигенетические процессы могут объяснять дополнительные факторы, предрасполагающие к ожирению [50].

Дальнейшее научное 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 [51].

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. Приоритетом должно быть безопасное достижение максимального снижения МТ, за которым следует достижение устойчивого результата терапии. Для достижения стойкого 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 [52-53]. Значительное снижение МТ обычно сопровождается развитием различных НР [30].

Большинство смертей, связанных с ожирением, происходят из-за ССЗ [54], и поэтому улучшение сердечно-сосудистого (СС) здоровья является одной из основных целей снижения МТ.

Отсутствуют проспективные результаты исследований сердечно-сосудистых исходов (ССИ) у пациентов с ожирением без значительных кардиометаболических сопутствующих заболеваний. Важный вопрос заключается в том, почему так много клинических исследований (КИ) новых ЛП, предназначенных для снижения потребления пищи, в конечном итоге закончились неудовлетворительным результатом из-за недостаточной СС безопасности. Это связано с отсутствием доклинических моделей, которые надежно предсказывают СС безопасность у человека. Хотя грызуны и другие животные являются важным инструментом для изучения влияния ЛП на МТ и контроль глюкозы [55], они относительно устойчивы к НР ЛП, связанным с СС и легочной системам. Это делает экспериментальных животных менее приемлемыми к возможности прогнозировать СС безопасность у человека. На сегодняшний день не существует экспериментальных моделей с использованием животных, которые могли бы предсказать лекарственно-индуцированную первичную легочную гипертензию и вальвулопатию у человека [56].

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 отмечались при проведении медикаментозной терапии ожирения [29].

Поиск и разработка «идеального» препарата для лечения ожирения ставит перед разработчиками много вопросов и задач, которые необходимо оценивать и учитывать при планировании, разработке и проведении программы КИ ЛП для лечения ожирения.

Проведенный анализ нормативных и методических документов выявил, что в настоящее время в Российской Федерации и в государствах-членах ЕАЭС отсутствуют нормативные и методические документы, руководства, регламентирующие вопросы планирования, проведения и оценки КИ ЛП для лечения ожирения. В Европейском медицинском агентстве (ЕМА) и Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) имеются руководства, которые регламентируют планирование и проведение таких КИ [57, 58].

Таким образом, актуальность настоящего руководства обусловлена необходимостью разработки подходов к проведению КИ ЛП для лечения пациентов с ожирением.

Оптимальным вариантом решения вопроса гармонизации методологических подходов к проведению клинических исследований ЛП для лечения ожирения, учитывая особенности формирования нормативно-правового пространства в странах-членах ЕАЭС, следует считать взятие за основу руководства ЕМА с внесением в них ряда дополнений.

3.3 Требования к программе клинических исследований лекарственных 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 этапы [59]:

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».

3.3.1 Требования к фармакологическим исследованиям

Цели планируемого КИ должны определяться обязательно до его начала.

Цели ФД-исследований нового ЛП для лечения ожирения у человека должны включать изучение и описание механизма его действие и ФД-свойств. Целью данных исследований также должна являться демонстрация того, что снижение МТ при применении нового ЛП для лечения ожирения связана с соответствующей потерей 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).

3.3.2 Требования к поисковым клиническим исследованиям

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.

3.3.3 Требования к подтверждающим клиническим исследованиям

3.3.3.1 Цель подтверждающих клинических исследований

Целью подтверждающих терапевтических КИ новых ЛП для лечения ожирения является изучение и оценка их эффективности и безопасности в сравнении с плацебо.

Основной целью подтверждающих КИ новых ЛП для лечения ожирения является подтверждение 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 (The Short Form-36 Health Status Survey, SF-36) и Влияние веса на качество жизни. Версия клинических исследований (The Impact of Weight on Quality of Life-Lite. Clinical Trials Version, IWQoL-Lite-CT) 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. Должна быть проведена статистическая обработка результатов КИ, подтверждающая эффективность ЛП [60, 61].

3.3.3.2 Оценка эффективности

Выбор критериев оценки эффективности новых ЛП в КИ должен производиться с учетом особенностей заболевания, исследуемой популяции и длительности терапии. Наиболее объективно оценить результаты проведенного КИ позволяют специальные 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 [62].

3.3.3.2.1 Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой в подтверждающих КИ ЛП для лечения ожирения, оценивающей 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, что является 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 как в виде 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.

3.3.3.2.2 Вторичные конечные точки

Вторичные конечные точки, связанные с массой тела

Вторичные конечные точки, связанные с массой тела должны включать:

- оценку уменьшения степени выраженности абдоминального ожирения (уменьшение ОТ или уменьшение отношения ОТ к ОБ);
- оценку 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);
- оценку влияния препарата на поддержание сниженной МТ после низкокалорийной/очень низкокалорийной диеты.

Вторичные конечные точки, связанные с влиянием 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 не окажет или окажет благоприятное влияние на параметры, связанные с СС риском.

Для ЛП, которые показали клинически значимое влияние на снижение МТ, нет необходимости демонстрировать прямое положительное влияние на ССЗ или смертность в КИ до регистрации, 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.

Вторичные конечные точки, связанные с влиянием 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.

Вторичная конечная точка, связанная с влиянием на качество жизни

В КИ ЛП особое значение придается показателю качества жизни, оценивающему субъективный ответ пациентов на лечение с помощью специальных 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.

3.3.3.3 Целевая популяция

Целевая популяция КИ ЛП для лечения ожирения должна включать пациентов обоего пола с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или избыточной МТ с сопутствующими факторами риска, связанными с МТ ($\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$).

Учитывая, что риск заболеваемости и смертности, а также других осложнений увеличивается с увеличением ИМТ, клинические программы разработки ЛП для лечения ожирения всегда должны включать соответствующие выборки пациентов с ожирением с $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ и с ожирением с $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$, для того, 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.

3.3.3.4 Дизайн подтверждающих клинических исследований

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), может потребоваться более длительная продолжительность КИ, в то время как для других состояний (например, влияние на апноэ во сне) может быть приемлемой более короткая продолжительность КИ. Для оценки безопасности также может потребоваться более длительная продолжительность КИ.

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

3.3.3.5 Интеркуррентные события

События, которые происходят во время КИ и могут повлиять на интерпретацию результатов, называются интеркуррентными событиями [63].

Таковыми 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 лечения [64].

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.

3.3.3.6 Клинические 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.

3.3.3.7 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 ключевые результаты доклинических токсикологических исследований.

Повышенный риск определенных НР является важной проблемой и может вызвать необходимость дополнительного специального долгосрочного исследования безопасности до или после регистрации.

3.3.3.7.1 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).

3.3.3.7.2 Потенциал злоупотребления/зависимости и реакции отмены

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.

3.3.3.7.3 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 изучения при регистрации новых ЛП для лечения ожирения их влияния на кардиоваскулярный риск [65].

В настоящее время при регистрации ЛП для лечения ожирения проведение исследований ССИ не требуются. Однако, в популяции, которая подвержена большому риску 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 маловероятными, оценка ССИ до или после регистрации ЛП не требуется.

3.3.3.7.4 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} [66], 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 [67], что также должно быть учтено в программе разработки препарата при оценке его безопасности.

4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в работе 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 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: концентрацию 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.

5 СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. World Health Organization (WHO). Health topics – Obesity. URL: <https://www.who.int/topics/obesity/en/> (дата обращения: 10.04.2023).
2. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis / D.P. Guh, W. Zhang, N. Bansback N, Z. Amarsi et al. // BMC Public Health. 2009. 9:88. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88> (дата обращения: 15.04.2023).
3. Lenz M., Richter T., Muhlhauser I. The Morbidity and Mortality Associated With Overweight and Obesity in Adulthood // Dtsch Aertzblatt Online. 2009. 106(40):641–8. URL: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0641> (дата обращения: 10.06.2023).
4. 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. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67402-8) (дата обращения: 15.06.2023).
5. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Obesity and cancer // Oncologist. 2010. 15(6):556–65. URL: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0285> (дата обращения: 15.06.2023).
6. Peto R., Whitlock G., Jha P. Effects of obesity and smoking on US life expectancy // N Engl J Med. 2010. 362(9):855–7. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1000079> (дата обращения: 15.06.2023).
7. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline / С.М. Apovian, L.J. Aronne, D.H. Bessesen et al. // J Clin Endocrinol Metab. 2015. 100(2):342–62. URL: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415> (дата обращения: 19.06.2023).
8. Тепаева А.И. Качество жизни пациентов страдающих избыточным весом и ожирением: результаты социологического анализа. Бюллетень медицинской Интернет-конференции. 2013. 3 (7):1027–30.
9. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO Technical report Series; 1997 (WHO/NUT/NCD/98.1). URL: <https://studylib.net/doc/12936985/obesity--preventing-and-managing-the-global-epidemic---re> (дата обращения: 12.04.2023).
10. 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. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3) (дата обращения: 11.04.2023).
11. WHO (2020), Obesity and overweight, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (дата обращения: 10.04.2023).
12. 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. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X) (дата обращения: 10.04.2023).
13. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 / T. Kelly, W. Yang, C.S. Chen et al. // Int J Obes (Lond). 2008. 32(9):1431–7. URL: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102> (дата обращения: 15.04.2023).

14. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in Primary Care / D.D. Schut , L. Busetto, D. Dicker, et al. // *Obes Facts*. 2019. 12 (1) :40–66. URL: <https://doi.org/10.1159/000496183> (дата обращения: 10.04.2023).
15. Дедов И.И, Шестакова М.В, Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. 2016. 19(2):104–12. URL: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17> (дата обращения: 10.04.2023).
16. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition> (дата обращения: 11.04.2023).
17. URL: <https://www.euro.who.int/en> (дата обращения: 11.04.2023).
18. Indices of relative weight and obesity / A. Keys, F. Fidanza, M.J. Karvonen et al. // *Int J Epidemiol*. 2014. 43(3):655–65. URL: <https://doi.org/10.1093/ije/dyu058> (дата обращения: 19.04.2023).
19. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.А. Старинская, О.Т. Ким и др. Коллективная монография. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; ООО «Силиция-Полиграф». 2021.
20. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение Ожирения и коморбидных заболеваний». И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко и др. // *Ожирение и метаболизм*. 2021. 18(1):5–99. URL: <https://doi.org/10.14341/omet12714> (дата обращения: 19.04.2023).
21. Obesity in adults: a clinical practice guideline / Sean Wharton MD, David C.W. Lau MD PhD, Michael Vallis PhD et al. // *CMAJ*. 2020. August 4;192:E 875-91.
22. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity / R. Pasquali, F. Casanueva, M. Haluzi^k Monteiro MP et al. // *European Journal of Endocrinology*. 2020. 182(1):G1–G32. URL: <https://doi.org/10.1530/eje-19-0893> (дата обращения: 13.04.2023).
23. Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults 2013 AHA/ACC/TOS / M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian et al. // *J Am Coll Cardiol*. 2014. 63(25):2985–3023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004> (дата обращения: 13.06.2023).
24. EASO SAB Working Group on BMI / J.E. Blundell, A.G. Dulloo, J. Salvador, G. Fruhbeck // *Obes Facts*. 2014. 7(5):322–8. URL: <https://doi.org/10.1159/000368783> (дата обращения: 13.06.2023).
25. Sampsel S., May J. Assessment and Management of Obesity and Comorbid Conditions. // *Dis Manag*. 2007. 10(5):252–65. URL: <https://doi.org/10.1089/dis.2007.105712> (дата обращения: 13.06.2023).
26. Hainer V., Toplak H., Mitrakou A. Treatment Modalities of Obesity: What fits whom? // *Diabetes Care*. 2008. 31(2):S269–S277. URL: <https://doi.org/10.2337/dc08-s265> (дата обращения: 13.06.2023).
27. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin / W.C Knowler, E. Barrett-Connor, S.E. Fowler et al. // *N Engl J Med*. 2002. 346 (6):393-403. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512> (дата обращения: 13.07.2023).
28. Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews./ S.J.H Biddle, E.G. Bengoechea, Z. Pedisic et al. // *Curr Obes Rep*. 2017. 6(2):134–47. URL: <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0256-9> (дата обращения: 10.07.2023).

29. Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. // *N Engl J Med.* 2017. 376(3):254–66. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009> (дата обращения: 10.07.2023).
30. Anti-obesity therapy: from rainbow pills to polyagonists / T.D. Muller, C. Clemmensen, B. Finan et al. // *Pharmacol. Rev.* 2018. 70(4):712–46. URL: <https://doi.org/10.1124/pr.117.014803> (дата обращения: 15.07.2023).
31. Dunlop D.M. The use of 2:4-dinitrophenol as a metabolic stimulant. // *Br. Med. J.* 1934. 1(3820):524–7. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3820.524> (дата обращения: 15.07.2023).
32. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. / R. Khera, M.H. Murad, A.K. Chandar et al. // *JAMA.* 2016. 315(22):2424–34. URL: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7602> (дата обращения: 15.06.2023).
33. Després J.P, 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. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044537> (дата обращения: 15.06.2023).
34. Efficacy and safety of cathine (nor-pseudoephedrine) in the treatment of obesity: a randomized dose-finding study / H. Hauner, L. Hastreiter, D. Werdier D. et al. // *Obes. Facts.* 2017. 10(4):407–19. URL: <https://doi.org/10.1159/000478098> (дата обращения: 15.06.2023).
35. Muller T.D., Bluher M., Tschop M.H. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges // *Nature Reviews Drug Discovery.* 2022. 21 (3): 201–223.
36. Алиева В.А. Современные лекарственные препараты в лечении ожирения // *Клиническая фармакология и терапия.* 2020. 29(4):61–66.
37. Pharmacologic treatment of overweight and obesity in adults / G.T. Beverly Mohini A., B.K. Rekha, J.A. Louis et al. // In: *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905267
38. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Gelesis 100: A Novel Nonsystemic Oral Hydrogel for Weight Loss / F. Greenway, L. Aronne, A. Raben, A. Astrup et al. // *Obesity (Silver Spring, Md.).* 2018.
39. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 10.04.2022)
40. Farooqi I.S. Defining the neural basis of appetite and obesity: from genes to behavior // *Clin. Med(Lond).* 2014.14(3):286–9. URL: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.14-3-286> (дата обращения: 15.06.2023).
41. 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. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385902-0.00004-8> (дата обращения: 15.06.2023).
42. Vickers S.P., Jackson H.C., Cheetham S.C. The utility of animal models to evaluate novel anti-obesity agents // *Br. J. Pharmacol.* 2011. 164(4):1248–62. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01245.x> (дата обращения: 15.06.2023).
43. A guide to analysis of mouse energy metabolism / M.H. Tschop, J.R.S. Arch, J. Auwerx et al. // *Nat. Methods.* 2011. 9(1):57–63. URL: <https://doi.org/10.1038/nmeth.1806> (дата обращения: 15.06.2023).
44. Farooqi IS, O’Rahilly S. Monogenic human obesity syndromes. *Recent Prog. Horm. Res.* 2004;59:409–24. URL: <https://doi.org/10.1210/gr.59.1.409> (дата обращения: 15.07.2023).

45. Farooqi IS, O'Rahilly S, Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G. The Genetics of Obesity in Humans. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
46. 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. URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04951-w> (дата обращения: 15.07.2023).
47. 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. URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2) (дата обращения: 10.07.2023).
48. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol. Cell Endocrinol.* 2014;382(1):740–57. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.018> (дата обращения: 10.07.2023).
49. 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. URL: <https://doi.org/10.1038/nature14177> (дата обращения: 10.07.2023).
50. 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. URL: <https://doi.org/10.1038/ng.3527> (дата обращения: 10.07.2023).
51. Melvin A, O'Rahilly S, Savage DB. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2018;50:60–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.002> (дата обращения: 12.07.2023).
52. Tak YJ, Lee SY. Anti-obesity drugs: long-term efficacy and safety: an updated review. *World J. Mens Health.* 2021;39(2):208–21. URL: <https://doi.org/10.5534/wjmh.200010> (дата обращения: 12.07.2023).
53. Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet.* 2016;387(100031):1947–56. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3) (дата обращения: 12.07.2023).
54. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(1):13–27. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362> (дата обращения: 12.07.2023).
55. 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. URL: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.161> (дата обращения: 12.04.2023).
56. Elangbam CS. Review paper: Current strategies in the development of anti-obesity drugs and their safety concerns. *Vet. Pathol.* 2009. 46(1):10–24. URL: <https://doi.org/10.1354/vp.46-1-10> (дата обращения: 12.04.2023).
57. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. EMA/CHMP/311805/2014.
58. US Food and Drug Administration. Developing products for weight management: draft guidance. URL: [http://www.fda.gov/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/ucm064981.htm](http://www.fda.gov/Drugs/Guidance%20Compliance%20Regulatory%20Information/Guidances/ucm064981.htm). Accessed July 6, 2011.
59. European Medicines Agency. Note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95)/URL: URL:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf (дата обращения: 12.04.2023).
60. Europeans Medicines Agency. ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. 2017. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-e9-r1-addendum-estimands-sensitivity-analysis-clinical-trials-guidelinestatistical-en.pdf> (дата обращения: 12.04.2023).
 61. US Food and Drug Administration. ICH E9 (R1) statistical principles for clinical trials: addendum: estimands and sensitivity analysis in clinical trials. 2017. URL: <https://www.fda.gov/media/108698/download> (дата обращения: 12.04.2023).
 62. 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. URL: <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>. (дата обращения: 12.04.2023).
 63. International Council for Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized guideline E9 (R1): estimands and sensitivity analysis in clinical trials. 2019. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf (дата обращения: 12.04.2023).
 64. Estimating and reporting treatment effects in clinical trials for weight management: using estimands to interpret effects of intercurrent events and missing data / Wharton S., Astrup A., Endahl L., et al. // International Journal of obesity. 2021. 45:923–33. URL: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00733-x> (дата обращения: 12.06.2023).
 65. Position statement on the use of anti-obesity drugs / Toplak H., Woodward E., Yumuk V. et al. // Obes Facts. 2015;8 (3):166–74. URL: <https://doi.org/10.1159/000430801> (дата обращения: 12.06.2023).
 66. Evidence for possible involvement of 5-HT_{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications / Rothman R.B., Baumann J.E., Savage J.E. et al. // Circulation. 2000;102(23): 2836–41 URL: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.23.2836> (дата обращения: 12.06.2023).
 67. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. Schermuly R.T., Ghofrani H.A., Wilkins M.R. et al // Nat. Rev. Cardiol. 2011; 8:443-455.