

## EFFECTIVENESS OF VICTOZA ON METABOLIC RISK FACTORS IN OBESITY PATIENTS

Saidova Sh.A.<sup>1</sup>, Pulatova N.I.<sup>2</sup>, Abdullaev F.Kh.<sup>3</sup>, Pulatova D.B.<sup>4</sup> (Republic of Uzbekistan) Email: Saidova352@scientifictext.ru

<sup>1</sup>Saidova Shakhnoza Aripovna - Candidate of Medical Sciences, Senior Teacher;

<sup>2</sup>Pulatova Nargiza Ikhsanovna - MD, Assistant,  
DEPARTMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY,  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY;

<sup>3</sup>Abdullaev Farhod Khayrullaevich - Head of the Department,  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY,  
CLINIC № 1,  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY;

<sup>4</sup>Pulatova Durdona Bahadirovna - Candidate of Medical Sciences, Senior Teacher,  
DEPARTMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY,  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY,  
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

**Abstract:** this article analyzes the effectiveness of the of Victoza and its impact on cardiometabolic risk factors in patients with obesity. The effectiveness of Viktoza (liraglutide 3.0 mg) was studied in relation to changes in the mass index, body mass, body mass (BM), waist circumference (WC), blood pressure parameters and its effect on cardiometabolic factors. Complex therapy with use of Victoza per day for 3 months is effective for therapy of obesity and correction of obesity-associated cardiometabolic disturbances.

**Keywords:** obesity, Victoza, cardiometabolic diseases, like human glucagonoma peptide-1.

## ВЛИЯНИЕ ВИКТОЗЫ НА МЕТАБОЛИТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Саидова Ш.А.<sup>1</sup>, Пулатова Н.И.<sup>2</sup>, Абдуллаев Ф.Х.<sup>3</sup>, Пулатова Д.Б.<sup>4</sup> (Республика Узбекистан)

<sup>1</sup>Саидова Шахноза Ариповна - кандидат медицинских наук, старший преподаватель;

<sup>2</sup>Пулатова Наргиза Ихсановна – доктор медицинских наук, ассистент,  
кафедра клинической фармакологии;

<sup>3</sup>Абдуллаев Фарход Хайруллаевич - заведующий отделением,  
отделение пульмонологии,  
клиника №1;

<sup>4</sup>Пулатова Дурдона Бахадировна - кандидат медицинских наук, старший преподаватель,  
кафедра клинической фармакологии,  
Ташкентская медицинская академия,  
г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Аннотация:** в данной статье анализируется эффективность Виктозы и его влияние на кардиометаболические факторы риска у пациентов с ожирением. Изучено влияние Виктозы в отношении изменения индекса массы, тела, массы тела (МТ), окружности талии (ОТ), параметров артериального давления и его влияния на кардиометаболические факторы. Комплексная терапия с использованием Виктозы в течение 3 месяцев является эффективной для лечения ожирения и коррекции ассоциированных с ожирением кардиометаболических нарушений.

**Ключевые слова:** ожирение, Виктоза, кардиометаболические заболевания, аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1.

Избыточный вес определяется как патологическое или избыточное накопление жира, представляющая риск для здоровья, ассоциированное с кардиометаболическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Катастрофический рост распространенности ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и др., представляет собой глобальную медицинскую проблему, сопряженную со значительно возрастающим риском заболеваемости и смертности.

Помимо неблагоприятных последствий для здоровья, важное значение имеют экономические затраты, связанные с ожирением, составляющие от 2 до 7% общих затрат на здравоохранение [1, с. 56, 6].

Как известно, риск развития сопутствующих ожирению заболеваний повышается по мере

увеличения индекса массы тела (ИМТ) и ассоциируется преимущественно с абдоминально-висцеральным типом ожирения, который является независимым от степени ожирения фактором риска развития СД2 и ССЗ [1, с. 57]. Частота и выраженность инсулинорезистентности, являющейся ключевым звеном в патогенезе метаболического синдрома, возрастают при увеличении общей жировой массы организма, особенно в висцеральной области. Поэтому в первую очередь в комплексном лечении ожирения должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира и связанных с ним факторов риска [1, с. 56, 4, с. 6],

Учитывая вышесказанное, чрезвычайно важным является эффективное лечение ожирения и, несомненно, снижение заболеваемости и смертности от ССЗ, СД2 и их осложнений. Мероприятия, направленные на снижение массы тела, и особенно массы висцерального жира, оказывают благоприятное влияние на большинство метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Даже умеренное снижение массы тела на 5-10% от исходной уже сопровождается выраженным уменьшением частоты сопутствующих заболеваний [3, с. 348, 4, с. 6].

Поскольку основными причинами ожирения являются избыточная калорийность пищи в совокупности с малоподвижным образом жизни, основу лечения составляет модификация образа жизни, основанная на коррекции питания и расширении объема аэробных физических нагрузок. Для повышения эффективности терапии ожирения используется фармакотерапия, которая позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела.

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

В настоящее время в Узбекистане зарегистрирован новый препарат для лечения пациентов с ожирением - Виктоза 3,0 мг, являющийся аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

Виктоза (Лираглутид) имеет 97% гомологичность аминокислотной последовательности эндогенного человеческого ГПП-1. ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. В исследованиях на животных введение лираглутида приводило к его захвату в специфических областях головного мозга, включая гипоталамус, где лираглутид посредством специфической активации рецепторов к ГПП-1 усиливал сигналы о насыщении и ослаблял сигналы о голоде, тем самым способствуя уменьшению массы тела. Фармакокинетические свойства препарата позволяют его применять 1 раз в день.

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

Кроме того, у лиц с нарушениями углеводного обмена лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы при применении агонистов ГПП-1 также включает небольшую задержку опорожнения желудка, более выраженную у короткодействующих представителей этого класса инкретиновых препаратов.

Результаты проведенных в мире долгосрочных клинических исследований подтверждают не только эффективность лираглутида 3,0 мг/сут в отношении снижения массы тела, но и его положительное влияние на метаболические показатели [2, с. 322, 5, 1514].

Лираглутид 3,0 мг показан в качестве дополнения к низкокалорийной диете и усиленной физической нагрузке для длительного применения с целью коррекции массы тела у взрослых пациентов с ИМТ:

$\geq 30 \text{ кг/м}^2$  (ожирение) или  $\geq 27 \text{ кг/м}^2$  до  $< 30 \text{ кг/м}^2$  (избыточная масса тела) при наличии хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания, такого как нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия или синдром обструктивного апноэ во сне.

Противопоказаниями к применению лираглутида являются: повышенная чувствительность к лираглутиду или любому из вспомогательных компонентов препарата; нарушение функции почек тяжелой степени; нарушение функции печени тяжелой степени.

Также применение лираглутида противопоказано у следующих групп пациентов и при следующих состояниях или заболеваниях в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности: детский возраст до 18 лет; период беременности и грудного вскармливания; сердечная недостаточность III-IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая

ассоциация); одновременное применение других препаратов для коррекции массы тела; одновременное применение с инсулином; вторичное ожирение на фоне эндокринологических заболеваний или расстройств пищевого поведения, или на фоне применения лекарственных препаратов, которые могут привести к увеличению массы тела.

Цель исследования: изучить эффективность Виктозы (лираглутида 3,0 мг) в отношении изменения индекса массы, тела, массы тела (МТ), окружности талии (ОТ), параметров артериального давления и его влияния на кардиометаболические факторы риска у пациентов с ожирением.

Материалы и методы исследования:

Исследование проведено на базе 1-клиники Ташкентской медицинской академии. В исследование включено 30 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 25 до 59 лет с ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>), подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: СД1 и СД2; психические заболевания, в том числе тяжелая депрессия, суицидальные мысли или поведение, в том числе в анамнезе; прием на момент включения в исследование любых препаратов, влияющих на пищевое поведение; онкологические заболевания в анамнезе; медуллярный рак щитовидной железы в семейном анамнезе; множественная эндокринная неоплазия 2-го типа; беременность; медикаментозная терапия по поводу ожирения (сибутрамин и орлистат) на момент включения в исследование и за 3 месяца до него.

В ходе исследования проводился сбор жалоб, анамнеза, определение антропометрических параметров (роста, массы тела, окружности талии, ИМТ).

Всем пациентам после проведения первичных исследований назначалась терапия Виктозой 3,0 мг/сут (раствор для подкожного введения 6 мг/мл; картридж, в шприц-ручке 3 мл). Начальная доза составляла 0,6 мг/сут, дальше проведена стандартная титрация дозы препарата согласно инструкции: доза увеличивалась на 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической дозы 3 мг/сут.

Всем пациентам были даны индивидуальные рекомендации по рациональному питанию и режиму физических нагрузок.

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

Определялись следующие показатели: глюкоза, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), трансаминазы печени (АЛТ, АСТ). С целью оценки состояния углеводного обмена проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). При уровне гликемии плазмы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л диагностировалась повышенная гликемия натощак, при уровне глюкозы плазмы на 120-й минуте ОГТТ от 7,8 до 11,0 ммоль/л нарушенная толерантность к глюкозе. Все биохимические и гормональные исследования проведены в лаборатории 1-клиники Ташкентской медицинской академии.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Масса тела пациентов, включенных в исследование, составила 90,0 [82, 100] кг, ИМТ - 36,1 [31,4, 39,3] кг/м<sup>2</sup>, ОТ - 102 [95,5; 110] см.

У 46,4% пациентов исследуемой группы отмечено наличие в анамнезе заболеваний, представленных в основном артериальной гипертензией, контролируемой на фоне приема различных антигипертензивных препаратов, и дислипидемией. Медикаментозную терапию по поводу ожирения на момент включения в исследование никто из пациентов не получал.

Все пациенты на фоне терапии Виктозой 3,0 мг/сут отметили значительное снижение аппетита, увеличение чувства насыщения и уменьшение объемов потребляемой пищи. Терапия Виктозой хорошо переносилась пациентами, наиболее частым нежелательным явлением была тошнота в начале терапии у 10 больных, которая была слабо выраженной и носила транзиторный характер. Показатели артериального давления и пульса у пациентов в течение 3 месяцев терапии Виктозой 3,0 мг/сут регистрировались в пределах целевых значений.

#### *Динамика антропометрических параметров*

По прошествии 3 месяцев лечения Виктозой 3,0 мг/сут наблюдалось значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ. Медиана снижения МТ составила 8,3 кг ( $p = 0,0016$ ), ИМТ - 4,3 кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,0015$ ), а ОТ - 9,0 см ( $p = 0,003$ ) соответственно. Клинически значимого ( $\geq 5\%$ ) снижения МТ достигли все пациенты, а 86% пациентов снизили МТ более, чем на 10% от исходной. Полученные нами результаты свидетельствуют о значимой эффективности терапии Виктозой 3,0 мг/сут в течение 3 месяцев для снижения МТ в целом и массы висцерального жира (на что косвенно указывает значимое уменьшение ОТ).

#### *Динамика биохимических параметров*

У абсолютного большинства обследованных пациентов с ожирением исходно выявлены различные метаболические нарушения: дислипидемию имели 97,6% пациентов, нарушения углеводного обмена

(нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе) - 46,3%, гиперинсулинемию - 97,9%, инсулинорезистентность - 96,8%, которые, как правило, носили сочетанный характер. По данным проведенного ОГТТ, СД2 у обследованных лиц выявлено не было.

По истечении 3 месяцев терапии Виктозой 3,0 мг/сут отмечалось значимое улучшение параметров липидного и углеводного обменов, а также состояния печени.

Наиболее значимые положительные изменения на фоне проводимой комплексной терапии были выявлены со стороны показателей углеводного обмена: отмечалось значимое снижение гликемии натощак на 9,7% и на 120-й минуте ОГТТ на 16,296, концентрации инсулина в сыворотке крови на 2,0,8% и индекса НОМА-IR на 32,1% ( $p < 0,0001$ ). Эти изменения достаточно закономерны, поскольку напрямую отражают основные фармакологические эффекты лираглутида: улучшение чувствительности к инсулину, уменьшение гиперинсулинемии и снижение концентрации глюкозы в крови.

Улучшение углеводного обмена у пациентов с ожирением является крайне важным эффектом комплексного лечения данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении развития СД2 и его осложнений.

Согласно данным литературы, лираглутид 3,0 мг/сут оказывает благоприятное влияние на ряд сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе способствует положительным изменениям липидного спектра крови. В нашем исследовании были получены результаты, согласующиеся с литературными данными: терапия с применением Виктозой 3,0 мг/сут в течение 3 месяцев сопровождалась значимыми благоприятными изменениями со стороны липидного спектра крови. В результате проведенного лечения медиана уровня ОХС значимо снизилась на 0,6 ммоль/л (9,7%), ХС ЛПНП - на 0,5 ммоль/л (13,2%), а ТГ - на 0,6 ммоль/л (25%), ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, отмечалась тенденция к значимому повышению концентрации ХС ЛПВП (на 18,2%;  $p < 0,0001$ ).

Полученные нами результаты указывают на эффективность комплексной терапии, включающей Виктозу 3,0 мг/сут, для улучшения липидного обмена и, таким образом, снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением. Важно отметить, что при проведении корреляционного анализа значимых ассоциаций между улучшением липидного профиля и снижением массы тела, ИМТ и ОТ, а также улучшением показателей углеводного обмена выявлено не было, т. е. положительное воздействие Виктозы 3,0 мг на липидный спектр крови не зависело от снижения МТ и динамики показателей гликемии.

Исследование уровней печеночных трансаминаз в нашем исследовании показало увеличение активности ферментных маркеров цитолиза исходно у 43,6% обследованных, что, вероятно, обусловлено наличием неалкогольной жировой болезни печени при ожирении. По истечении 3 месяцев терапии Виктозой 3,0 мг/сут у пациентов с ожирением отмечалось значимое снижение сывороточной активности печеночных трансаминаз: медиана концентрации АЛТ снизилась на 16,6 Ед/л (31,9%;  $p < 0,0001$ ), а АСТ - на 8,2 Ед/л (21,9%;  $p < 0,0001$ ). В целом через 3 месяца терапии уровень АЛТ и АСТ нормализовался у всех пациентов.

На основании проведенного анализа показателей углеводного и липидного обмена, а также активности печеночных трансаминаз можно сделать заключение о том, что терапия Виктозой 3,0 мг/сут в комбинации с модификацией образа жизни эффективна для профилактики и коррекции имеющихся нарушений липидного и углеводного обмена, ассоциированных с висцеральным ожирением.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, комплексная терапия с использованием Виктозы 3,0 мг/сут в течение 3 месяцев является эффективной для лечения ожирения и коррекции ассоциированных с ожирением кардиометаболических нарушений, поскольку способствует клинически значимому снижению массы тела и жировой ткани в организме и, кроме того, приводит к улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Лечение, включающее прием Виктозы является хорошо переносимым, безопасным, эффективным в отношении воздействия на ключевые патофизиологические основы ожирения-абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, что в совокупности способствует снижению общего кардиометаболического риска и улучшению прогноза у данной категории пациентов.

#### ***Список литературы / References***

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. // РМЖ, 2001, № 2(9). С. 56-60.
2. Astrup A, Carrizo R, Finan N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the oncedaily human GLP-1 analog, liraglutide. // Int.J.Ohes (Lond), 2013. № 37(2). P. 322.
3. Dombrowski S.U. Knittle K, et al. Long term maintenance of weight loss with nonsurgical interventions in obese adults: systerhal; review and meta-analyses of randomised controlled trials // BMJ, 2014. № 348. P. 2646.

4. *Jensen M.D., Ryan M.D., Donato S.M. et al.* Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society Published by The Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.// Based on a systematic review from the Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity* (Silver Spring), 2014. № 22 (suppl 2). P. 5-39.
5. *Wadden T.A., Hollander P, Klein S, et al.* Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study// *Int. J. Obes. (Lond)*, 2013. № 37(11). P. 1514.
6. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the-global epidemic*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998.