

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ В ДОРОСЛИХ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Надмірна маса тіла (НМТ) та ожиріння становлять одну з найважливіших проблем для системи надання медичної допомоги. Це складний стан із серйозними соціальними і психологічними вимірами, який вражає практично всі вікові та соціально-економічні групи й загрожує охопленням країн різного рівня соціально-економічного розвитку. Цей розлад зумовлює високий ризик розвитку серйозних неінфекційних хвороб, пов'язаних із дієтою, включно з цукровим діабетом (ЦД), серцево-судинними захворюваннями, артеріальною гіпертензією та інсультом, а також певними формами раку. Його наслідки для здоров'я коливаються від підвищеного ризику передчасної смерті до серйозних хронічних захворювань, які знижують загальну якість життя.

ПОШИРЕНІСТЬ ОЖИРІННЯ ТА НМТ

Ожиріння разом із НМТ сьогодні вражає понад третину населення світу [1–3]. Разом із тим ожиріння та НМТ є хронічною складною багатфакторною хворобою, яку можна відвернути й успішно лікувати на початкових стадіях. Якщо тенденції сьогодення триватимуть, то до 2030 р. приблизно 38% дорослого населення світу матимуть НМТ, а ще 20% будуть страждати від ожиріння [4, 40].

Незважаючи на те що збільшення вмісту жиру в тілі може мати важливі наслідки для здоров'я та самопочуття, сама його наявність не обов'язково означає або надійно передбачає погіршення здоров'я. Канадські клінічні настанови з менеджменту ожиріння в дорослих визначають ожиріння як «складне хронічне захворювання, при якому патологічний або надлишковий жир (тучність) в організмі погіршує здоров'я, підвищує ризик довгочасних медичних ускладнень і зменшує тривалість життя» [5]. Ожиріння, як правило, визначається за індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м². Разом із тим НМТ визначається як ІМТ від 25 до 29,9 кг/м². У виокремленні такого стану існує необхідність, оскільки він передує розвитку ожиріння та потребує лікарського втручання.

Ожиріння значно підвищує ризик багатьох хронічних захворювань, а саме депресії, ЦД 2-го типу (ЦД-2), серцево-судинних хвороб, деяких видів раку, водночас збільшуючи частоту інвалідизувальних станів та передчасної смерті пацієнтів. Дитяче ожиріння також

призводить до аналогічних станів, з їхнім передчасним початком або з вищою ймовірністю розвитку (у 80% випадках) у зрілому віці [6].

Поширеність ожиріння або НМТ у Європі висвітлено в масштабних лонгitudних дослідженнях, проведених упродовж 1992–1998 і 1998–2005 рр. До цих досліджень було включено населення п'яти країн, які брали участь у Європейському перспективному дослідженні раку та харчування (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC), а саме Італії, Великої Британії, Нідерландів, Німеччини та Данії. Отримані дані вказують, що ожиріння дорослих за цей період зросло із 13 до 17% [7]. Однак встановлено, що така лінійна тенденція має своє продовження і загальна поширеність ожиріння в цих групах населення сягнула 30% у 2015 р., паралельно з такими самими показниками у США. За результатами декількох досліджень, ця тенденція триває і сьогодні поширеність НМТ або ожиріння має характер пандемії.

За статистичними даними, наведеними в загальнонаціональному дослідженні щодо вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань STEPS 1, в Україні 2019 р. лише 39,6% населення мали здорову масу тіла, тоді як 59,1% – НМТ, а 24,8% – ожиріння [8].

Попри ухвалення різними країнами Європи державних стратегій щодо профілактики НМТ або ожиріння серед дорослого та дитячого населення, ожиріння посідає одну з передових позицій у структурі захворюваності в Європі. Ця проблема стає ще актуальнішою в період пандемії коронавірусної інфекції (COVID-19), оскільки одним із найбільш загрозливих чинників тяжкого перебігу та смертності від COVID-19 є ожиріння. Водночас у період локдауну люди стали менш фізично активними та почали інтенсивніше харчуватися, що зі свого боку запускає зачароване коло зростання НМТ. Необхідно пам'ятати, що, окрім летальних випадків, спричинених COVID-19, пацієнти з НМТ або ожирінням помирають частіше і від інших захворювань. Так, встановлено, що ожиріння спричиняє понад 2,8 млн смертей щороку [9]. У середньому ожиріння позбавляє людину додаткових 9–10 років життя, подеколи не дозволяючи досягти пенсійного віку. У майбутньому ожиріння може наздогнати тютюнокуріння як найпоширенішу причину смерті, якій можна запобігти [9, 10].

В.І. ВЕЛИЧКО

д. мед. н., професор, завідувачка кафедри сімейної медицини Одеського національного медичного університету, голова Асоціації сімейної медицини Одеського регіону, м. Одеса
ORCID: 0000-0002-1936-3421

Б.М. МАНЬКОВСЬКИЙ

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0001-8289-3604

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Д.О. ЛАГОДА

асистент кафедри сімейної медицини ОНМедУ, м. Одеса
ORCID: 0000-0003-0783-6225

І.М. ТОДУРОВ

д. мед. н., професор, директор ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-6170-6056

О.М. ЛІЩИШИНА

к. мед. н., старший науковий співробітник, завідувачка наукового відділу організації медичної допомоги ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ
ORCID: 0000-0002-7455-8854

Контакти:

Лагода Дар'я Олександрівна
ОНМедУ, кафедра сімейної медицини
65082, Одеса, пров. Валіховський, 2
Тел.: +38 (096) 641-97-43
Email: dlagoda19@gmail.com

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НМТ ТА ОЖИРІННЯМ

Разом зі зростанням кількості осіб із НМТ або ожирінням вітчизняні лікарі стикаються з проблемою відсутності в Україні галузевого стандарту щодо ведення таких пацієнтів. Зважаючи на цю обставину, робоча група українських фахівців опрацьовує клінічну настанову з указаної теми, яка стане джерелом доказової інформації для лікарів різних спеціальностей щодо медичної допомоги людям з ожирінням. У настанові розглянуто різні підходи до лікування пацієнтів із НМТ та ожирінням: поведінкові втручання, корекція способу життя тощо.

Одним із методів є фармакологічна терапія, яка ґрунтується на таких принципах:

- фармакотерапію для зменшення маси тіла можна використовувати вже при $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$ або $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ у поєднанні з ускладненнями, пов'язаними з надмірним вмістом жиру в організмі: ліраглутид [11–14], комбінація налтрексон + бупропіон [15], орлістат [16]. Фармакотерапія має обов'язково супроводжуватися модифікацією способу життя, зокрема за потреби включати лікувальну дієтотерапію, підвищення фізичної активності на постійній основі з її обов'язковим контролем, поведінкову або когнітивно-поведінкову терапію;
- фармакотерапію можна застосовувати для підтримки зменшення маси тіла, досягнутого завдяки модифікації способу життя, та, що вкрай важливо, запобігання її набиранию (ліраглутид або орлістат) [17];
- в осіб із ЦД-2 та $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$ фармакотерапію можна використовувати в поєднанні з модифікацією способу життя для зменшення маси тіла й поліпшення глікемічного контролю: ліраглутид [18], комбінація налтрексон + бупропіон [19], орлістат [20];
- необхідно розглядати фармакотерапію в поєднанні з модифікацією способу життя в осіб із предіабетом та НМТ або ожирінням ($IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$), щоб запобігти ЦД-2 або загальмувати його розвиток: ліраглутид [12], орлістат [21];
- забороняється використовувати безрецептурні препарати, якщо вони не затверджені як засоби для контролю маси тіла;
- для пацієнтів, які мають НМТ або ожиріння та потребують фармакотерапії через інші патологічні стани, слід обирати лікарські засоби, що не асоціюються зі збільшенням IMT .

Варто пам'ятати, що пацієнти з метаболічним ожирінням мають бути скеровані на консультацію щодо оцінювання застосування бариатричної хірургії з подальшим лікуванням саме в такого фахівця.

Розглянемо окремі препарати докладніше.

Орлістат

Орлістат – напівсинтетичний похідний ліпстатину. Препарат було ухвалено для терапії ожиріння в низці країн у 1998–1999 рр. Це потужний селективний інгібітор панкреатичної ліпази. Він пригнічує перехід харчових тригліцеридів до вільних жирних кислот, які здатні всмоктуватися. Як наслідок, близько 30% споживаних тригліцеридів екскретуються переважно з калом, що спричинює дефіцит калорій [22]. Наразі орлістат – єдиний засіб для терапії ожиріння, який не має специфічного впливу на апетит або механізми насичення. Канадська програма Health Canada ухвалила

орлістат як засіб для зменшення маси тіла або для зниження ризику її набирання після попередньої втрати в пацієнтів з $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ або $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$ за наявності супутніх захворювань (наприклад, артеріальної гіпертензії, ЦД-2, дисліпідемії, надмірної кількості вісцерального жиру) [23, 41]. Затверджена доза становить 120 мг тричі на добу під час їди або впродовж 1 год після неї.

Систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень із вивчення орлістату (застосовувався в дозі 120 мг 3 рази на добу) продемонстрував середнє зменшення маси тіла (за вирахуванням ефекту плацебо) -2,9% через 1 рік після початку терапії [16]. Окрім того, 54 і 26% пацієнтів досягли втрати маси тіла відповідно ≥ 5 та $\geq 10\%$ порівняно з групою плацебо, де аналогічні показники мали відповідно 33 і 14% осіб [16]. Показано, що орлістат ефективно підтримує масу тіла після її зменшення на дуже низькокалорійній дієті протягом 8 тижнів. У групі орлістату набирання маси тіла було меншим, ніж у групі плацебо, через 3 роки спостереження (4,6 проти 7,0 кг) [17].

Однак лікування орлістатом асоціюється зі значними шлунково-кишковими ефектами, зокрема жировими плямами на спідній білизні, жирним калом, флатуленцією (надмірним відходженням газів) із виділенням калу, імперативними позивами до дефекації та збільшенням частоти дефекації [16]. Ці несприятливі ефекти можуть спонукати пацієнтів, які не бажають обмежувати харчові жири, до припинення терапії. Зокрема, довготривалий аналіз лікування ожиріння в Канаді показав, що впродовж 6 місяців, 1 та 2 років орлістат приймали 18, 6 і 2% хворих відповідно [24]. Орлістат впливає на всмоктування жиророзчинних вітамінів, а саме А, D, Е, К. Необхідно повідомляти пацієнтів про це та рекомендувати вживання мультівітамінів щонайменше за 2 год до або після застосування орлістату [23].

Орлістат протипоказаний хворим із хронічним синдромом мальабсорбції або холестаазом. У деяких пацієнтів на тлі приймання препарату підвищується концентрація оксалатів у сечі. Повідомлено також про випадки оксалатної нефропатії з нирковою недостатністю на тлі застосування препарату [25]. Крім того, були зафіксовані рідкісні тяжкі ураження печінки й гостра печінкова недостатність [26].

Орлістат впливає на абсорбцію вітаміну К. Тому, якщо пацієнт приймає пероральні антикоагулянти, необхідно ретельно моніторувати міжнародне нормалізоване співвідношення (INR). Орлістат порушує всмоктування левотироксину та солей йоду. Тому в осіб, які застосовують левотироксин, слід моніторувати функцію щитоподібної залози. Також спостерігали зниження плазмового рівня циклоспорину в разі одночасної терапії орлістатом. Отже, у таких пацієнтів перевіряти рівень циклоспорину необхідно частіше. Орлістат змінює абсорбцію антиконвульсантів, тому хворі, які вживають такі препарати, мають бути під наглядом, аби встановити, чи змінюється в них частота і/або тяжкість судом [23].

Отже, вкрай невеликий ефект орлістату на зменшення маси тіла порівняно з плацебо, а також побічні дії з боку ШКТ обмежують його рутинне призначення пацієнтам із НМТ або ожирінням.

Ліраглутид

Сьогодні лідером у терапії ожиріння є ліраглутид – аналог глюкагоноподібного пептиду людини 1 (GLP-1), який діє на центральні проопіомеланокортинові (POMC) нейрони. Засіб прискорює насичення, робить його більш тривалим і пригнічує відчуття голоду. Окрім того, ліраглутид транзитивно гальмує спорожнення шлунка [27, 28].

Ліраглутид стимулює вивільнення інсуліну та пригнічує глюкагон, коли підвищується рівень глюкози. З цієї причини лікарський засіб був ухвалений Управлінням із контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA) у 2010 р. для терапії ЦД-2 в добовій дозі 1,2 або 1,8 мг, 2019 р. ухвалено розширені показання для дітей із ЦД-2 віком від 10 років.

Ліраглутид у дозі 3,0 мг рекомендований FDA у 2014 р. для лікування ожиріння. У 2015 р. ліраглутид ухвалено в низці країн для тривалої терапії ожиріння в дорослих незалежно від наявності ЦД-2 в добовій дозі 3,0 мг. В Україні препарат зареєстрований 2021 р., при цьому рекомендована початкова доза становить 0,6 мг/добу з подальшою щотижневою титрацією по 0,6 мг до досягнення цільової дози 3,0 мг/добу. У 2020 р. FDA узгодило використання ліраглутиду в педіатричній практиці для лікування дітей із ожирінням віком понад 12 років [30].

В осіб із нормоглікемією або предіабетом застосування ліраглутиду 3,0 мг упродовж 1 року на тлі модифікації способу життя зумовлювало зменшення маси тіла на 8,0%, тоді як у групі плацебо (лише модифікація способу життя) втрата маси тіла становила 2,6% [29]. Якщо навести ці результати у вигляді категорійних даних, то через 1 рік терапії 63,2% хворих, які приймали ліраглутид, втратили $\geq 5\%$ маси тіла, тоді як у групі плацебо таких пацієнтів виявилось 27,1% [29, 42]. Втрата $\geq 10\%$ маси тіла реєструвалася в 33,1 та 10,6% осіб відповідно. Серед пацієнтів із предіабетом результат оцінювали через 3 роки. Стійка втрата маси тіла в групі ліраглутиду становила 6,1 проти 1,9% у групі плацебо [12]. Слід також зазначити: якщо на низькокалорійній дієті втрата маси тіла дорівнювала 6,0%, то призначення ліраглутиду в дозі 3,0 мг разом із модифікацією способу життя забезпечувало додаткове зменшення маси тіла на 6,2% наприкінці першого року лікування (порівняно з -0,2% у групі плацебо, де застосовували лише постійну консультацію щодо модифікації способу життя). Пацієнтів, здатних підтримувати початкову втрату $\geq 5\%$ маси тіла, у групі ліраглутиду було більше (81,4%), ніж серед тих, хто отримував тільки плацебо (48,9%). Осіб, у яких набирання маси тіла сягало $\geq 5\%$, у групі ліраглутиду виявилось менше (1,9%), ніж у групі плацебо (17,5%) [13].

Найпоширенішим побічним ефектом ліраглутиду є нудота внаслідок транзитивного гальмування шлункового спорожнення. Пацієнтів також можуть турбувати закрепи, діарея, посилене серцебиття та блювання. Більш повільна титрація дози допомагає зменшити побічні ефекти з боку ШКТ. Порівняно з плацебо ліраглутид посилює на 1,4% ризик утворення конкрементів у жовчному міхурі [31]. Також ліраглутид, порівняно з плацебо, несуттєво підвищує ризик панкреатиту. Більшість таких випадків виявлено в осіб із супутньою жовчнокам'яною хворобою [12]. Ліраглутид протипоказаний пацієнтам із власним або родинним

анамнезом медулярного раку щитоподібної залози або з власним анамнезом множинних ендокринних неоплазій 2-го типу. Це пояснюється тим, що при проведенні експериментального дослідження впливу препарату на гризунів був продемонстрований підвищений ризик медулярного раку щитоподібної залози. У клінічних дослідженнях за участі людей, які приймали ліраглутид, випадків розвитку медулярного раку щитоподібної залози не було. Крім того, важливо розуміти, що ліраглутид гальмує спорожнення шлунка, що може призводити до порушення всмоктування пероральних медикаментів, які застосовує пацієнт у період лікування ліраглутидом.

Налтрексон + бупропіон

Разом із вищезазначеними лікарськими засобами в терапії використовують фіксовану комбінацію двох медикаментів, а саме препарат налтрексону гідрохлорид + бупропіону гідрохлорид.

Налтрексон – антагоніст опіоїдних рецепторів, який застосовували впродовж десятиріч для лікування алкогольної та опіоїдної залежностей. Бупропіон широко використовують як антидепресант, що інгібує зворотне захоплення допаміну й норадреналіну. У Канаді препарат із пролонгованим вивільненням, що містить налтрексон (загальна добова доза 32 мг) + бупропіон (загальна добова доза 360 мг), було ухвалено для тривалої терапії ожиріння у 2018 р.

Бупропіон індукує насичення завдяки центральній дії, збільшуючи утворення та вивільнення α -меланоцитного стимулювального гормону (α -MSH) та β -ендорфіну з проопіомеланокортинових клітин в аркуатних ядрах гіпоталамуса, блокуючи μ -опіоїдні рецептори. Налтрексон + бупропіон також впливає на мезолімбічну систему заохочення й знижує потяг до їжі [32]. Наявність синергічної дії підтверджується тим, що окреме застосування бупропіону або налтрексону не спричинює клінічно значущої втрати маси тіла [33].

Кожна таблетка комбінації налтрексон + бупропіон містить 8 мг налтрексону та 90 мг бупропіону. Згідно з рекомендованою схемою титрації, впродовж першого тижня приймають 1 таблетку препарату з подальшим збільшенням на 1 таблетку щотижнево до досягнення підтримувальної дози (2 таблетки двічі на добу, загальна доза – 32 мг/360 мг).

Налтрексон (32 мг) + бупропіон (360 мг) вивчали в пацієнтів із НМТ або ожирінням, які перебували на гіпокалорійній дієті (з дефіцитом 500 ккал/добу) та виконували фізичні вправи. Препарат зменшував масу тіла на 6,1 проти 1,3% у групі плацебо [15]. Втрата маси тіла на $\geq 5\%$ спостерігалася у 48% пацієнтів, а на $\geq 10\%$ – у 25% порівняно з 16 і 7% відповідно в групі плацебо [15]. Комбінований аналіз результатів трьох досліджень установив, що рання корекція потягу до їжі була предиктором значнішого успіху при зменшенні маси тіла [34].

До частих побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням препарату налтрексон + бупропіон, належать нудота, закрепи, головний біль, блювання, розлади сну, синдром сухого рота, запаморочення й діарея; здебільшого нудота є транзитивною і виникає на тлі титрації.

Налтрексон + бупропіон протипоказаний пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією. Вживання будь-яких опіатів є абсолютним протипоказанням до терапії цим засобом. Лікування опіатами слід скасувати за 7–10 днів до початку приймання комбінації налтрексон + бупропіон. Це дозволяє запобігти синдрому скасування опіатів [35].

Бупропіон незначно підвищує ризик судом. Тому налтрексон + бупропіон протипоказаний при судомних синдромах, анорексії, булімії, раптовому припиненні вживання алкоголю, бензодіазепінів, барбітуратів та протиепілептичних засобів. Налтрексон + бупропіон дозують з обережністю при застосуванні будь-якого засобу, який зменшує судомний поріг. Інгібітори моноаміноксидази підвищують ризик гіпертензивної реакції. Отже, не треба призначати налтрексон + бупропіон менш ніж за 14 днів після скасування інгібіторів моноаміноксидази. Налтрексон + бупропіон не можна приймати з їжею, яка має високий вміст жиру ($\geq 55\%$), оскільки такий раціон суттєво збільшує системний вплив препарату [36].

Значна кількість лікарських засобів може взаємодіяти з цим препаратом. Тому перш ніж призначити налтрексон + бупропіон, слід врахувати його потенційні взаємодії з іншими препаратами. Особам, які вже застосовують налтрексон + бупропіон, медикаменти, що метаболізуються системою CYP2D6, призначають у мінімальних рекомендованих дозах із подальшою обережною титрацією (зокрема, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, β -адреноблокатори, антипсихотичні засоби, антиаритмічні препарати класу 1C, численні трициклічні антидепресанти (циталопрам, метопролол, рисперидон, пропafenон і дезипрамін)) [37]. Якщо пацієнт вже приймає зазначені медикаменти, необхідно розглянути доцільність зниження їхнього дозування при призначенні комбінації налтрексон + бупро-

піон. Бупропіон також послаблює ефективність тамоксифену, тому їх не слід використовувати одночасно.

Метаболізм бупропіону здійснюється переважно ферментною системою CYP2D6. Тому в разі приймання інгібіторів CYP2D6 (наприклад, тиклопідину, клопідогрелю) не треба призначати налтрексон + бупропіон у дозі, що перевищує 1 таблетку 2 рази на добу [38]. Необхідно уникати застосування препарату налтрексон + бупропіон у пацієнтів, які приймають індуктори CYP2D6, оскільки вони знижують його ефективність, обмежуючи вплив бупропіону (наприклад, ритонавір, лопінавір, ефавіренц, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн) [39]. За одночасного приймання з допамінергічними засобами (леводопа, амантадин) комбінація налтрексон + бупропіон чинить токсичний вплив на центральну нервову систему.

ВИСНОВКИ

Сьогодні в Україні наріжним каменем постає проблема допомоги людям із надмірною масою тіла чи ожирінням. Поряд із модифікацією способу життя існують доказові фармакологічні препарати для лікування таких пацієнтів. Доведеними, ефективними й безпечними є три препарати, що включені до сучасних міжнародних протоколів та рекомендацій, а саме орлістат, ліраглутид і комбінація налтрексон/бупропіон, яка не зареєстрована в Україні. Кожен препарат має свої переваги й недоліки. Рішення щодо призначення того чи іншого засобу має ухвалюватися в індивідуальному порядку кожним лікарем для кожного пацієнта. Фармакотерапія повинна обов'язково супроводжуватися модифікацією способу життя, зокрема за потреби включати лікувальну дієтотерапію, підвищення фізичної активності на постійній основі з її обов'язковим контролем та поведінкову або когнітивно-поведінкову терапію.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. le Roux, C.W., Astrup, A., Fujioka, K., et al. "3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial." *Lancet* 389.10077 (2017): 1399–1409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7
2. Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., et al. "A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management." *The New England Journal of Medicine* 373.1 (2015): 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892
3. American Medical Association.
4. "AMA Adopts New Policies on Second Day of Voting at Annual Meeting." (2013) [cited 2014 Apr 7]. Available from: [http://www.ama-assn.org/ama/pub/news/news/2013/2013-06-18-new-ama-policies-annual-meeting.page].
5. Kim, S.Y., Yoo, D.M., Min, C., et al. "Analysis of Mortality and Morbidity in COVID-19 Patients with Obesity Using Clinical Epidemiological Data from the Korean Center for Disease Control & Prevention." *Int J Environ Res Public Health* 17.24 (2020): 9336. DOI: 10.3390/ijerph17249336
6. Carter, R., Moodie, M., Markwick, A., et al. "Assessing Cost-Effectiveness in Obesity (ACE-Obesity): an overview of the ACE approach, economic methods and cost results." *BMC Public Health* 9.419 (2009). Available from: [https://bmcpubhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-9-419#Sec23].
7. Smith, S., Fujioka, K., Gupta, A., et al. "Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity." *Diabetes Obes Metab* 15.9 (2013): 863–866. DOI: 10.1111/dom.12095
8. Promrat, K., Kleiner, D.E., Niemeier, H.M., et al. "Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis." *Hepatology* 51.1 (2010): 121–9. DOI: 10.1002/hep.23276
9. Turpeinen, M., Tolonen, A., Uusitalo, J., et al. "Effect of clodipogrel and ticlopidine on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 77.6 (2005): 553–9. DOI: 10.1016/j.cpt.2005.02.010
10. Greenway, F.L., Fujioka, K., Plodkowski, R.A., et al. "Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *Lancet* 376.9741 (2010): 595–605. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4
11. Richelsen, B., Tonstad, S., Rossner, S., et al. "Effect of Orlistat on Weight Regain and Cardiovascular Risk Factors Following a Very-Low-Energy Diet in Abdominally Obese Patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study." *Diabetes Care* 30.1 (2007): 27–32. DOI: 10.2337/dc06-0210
12. Rosenstock, J., Klaff, L., Schwartz, S., et al. "Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes." *Diabetes Care* 33.6 (2010): 1173–5. DOI: 10.2337/dc09-1203
13. Hollander, P., Gupta, A., Plodkowski, R., et al. "Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes." *Diabetes Care* 36.12 (2013): 4022–9. DOI: 10.2337/dc13-0234
14. Davies, M.J., Bergenstal, R., Bode, B., et al. "Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients with Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial." *JAMA* 314.7 (2015): 687–99. DOI: 10.1001/jama.2015.9676
15. U.S. Food and Drug Administration. "FDA approves weight management drug for patients aged 12 and older." Available from: [https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-weight-management-drug-patients-aged-12-and-older].
16. Kelly, T., Yang, W., Chen, C.-S., et al. "Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030." *Int J Obes* 32.9 (2008): 1431–7. DOI: 10.1038/ijo.2008.102
17. Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., et al. "Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013." *Lancet* 384.9945 (2014): 766–81.
18. Nalproportion Pharmaceuticals LLC. CONTRAVE: prescribing information. Available from: [https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=485ff360-32c8-11d1-928b-0002a5d5c51b&type=display].
19. Hu, F.B. *Obesity epidemiology*. New York: Oxford University Press (2008): 498 p.
20. Jelsing, J., Vrang, N., Hansen, G., et al. "Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying – long lasting effects on body weight." *Diabetes Obes Metab* 14.6 (2012): 1–8. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01557.x
21. Wilson, N., Shah, N., Manitpisitkul, W., et al. "Liver Failure Requiring Transplantation After Orlistat Use." *Pharmacotherapy* 31.11 (2011): 1145. DOI: 10.1592/phco.31.11.1145
22. Rucker, D., Padwal, R., Li, S.K., et al. "Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis." *BMJ* 335.7631 (2007): 1194–9. DOI: 10.1136/bmj.39385.413113.25
23. Padwal, R., Kezouh, A., Levine, M., Etmann, M. "Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort." *Int J Obes* 31.10 (2007): 1567–70. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803631
24. Mcneely, W., Benfield, P. "Orlistat." *Drugs* 56.2 (1998): 241–9. DOI: 10.2165/00003495-199856020-00007
25. Nainggolan, L. "Call to Action on Obesity Amidst COVID-19 Pandemic." Available from: [https://www.medscape.com/viewarticle/946890].
26. Stevens, G.A., Singh, G.M., Lu, Y., et al. "National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences." *Population Health Metrics* 10.1 (2012): 22. DOI: 10.1186/1478-7954-10-22
27. Poly, T.N., Islam, M.M., Yang, H.C., et al. "Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Frontiers in Medicine* 8 (2021): 620044. DOI: 10.3389/fmed.2021.620044
28. Jacob, S., Rabbia, M., Meier, M.K., Hauptman, J. "Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss." *Diabetes Obes Metab* 11.4 (2009): 361–71. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00970
29. Weir, M.A., Beyea, M.M., Gomes, T., et al. "Orlistat and acute kidney injury: An analysis of 953 Patients." *Arch Intern Med* 171.7 (2011): 703–4. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.103

Saxenda®

Ліраглутид ін'єкція

Інноваційна терапія
ожиріння, яка знижує масу тіла
у 9 з 10 людей^{1, 2, 4}



9 з 10 пацієнтів досягли достовірного зменшення маси тіла²



У 1 з 3 пацієнтів зниження ваги більше 10%³



Утримання результату протягом 3 років^{1, 3}

Список літератури:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл. РП UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.21.
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group; A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373:11-22. 3. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399-1409. 4. <https://www.novonordisk.com/about/who-we-are.html> доступну станом на 9.09.21

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (SAXENDA®)

Реєстраційне посвідчення № UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021. Склад: діюча речовина: ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; **допоміжні речовини:** натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції рН); натрію гідроксид (для корекції рН); вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B J02. **Показання.** Лікарський засіб Саксенда® застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м² (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м² (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного масою тіла, такого як дисглікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда® слід припинити. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення.** Лікарський засіб Саксенда® призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежновід вживання їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9 %). **Список побічних реакцій з боку імунної системи; порушення метаболізму і харчування; психічні розлади; з боку нервової системи; з боку серцево-судинної системи; з боку травної системи; з боку печінки та жовчних шляхів; з боку шкіри та підшкірних тканин; з боку нирок та сечовидних шляхів; загальні розлади та реакції в місці ін'єкції; лабораторні дослідження. Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °С) подалі від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** А/Т Ново Нордск. **Дата останнього перегляду.**

Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

29. Product Monograph.

"SAXENDA®." Available from: [https://www.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/www-novonordisk-ca/OurProducts/PDF/Saxenda_PM_English.pdf].

30. Product Monograph.

"CONTRAVE® (Naltrexone hydrochloride 8 mg and Bupropion hydrochloride 90 mg)." Available from: [https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043849.PDF].

31. Product Monograph.

"XENICAL®." Available from: [https://rochecanada.com/PMs/Xenical/Xenical_PM_E.pdf].

32. Greenway, F.L., Whitehouse, M.J., Guttadauria, M., et al.

"Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity." *Obesity (Silver Spring)* 17.1 (2009): 30–9. DOI: 10.1038/oby.2008.461

33. Russell, P.

"Doctors in England to Be Offered Incentives to Help People Lose Weight." Available from: [https://www.medscape.com/viewarticle/934609].

34. ClinicalTrials.gov.

"STEP 1: Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering From Overweight or Obesity (STEP 1)." Available from: [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03548935].

35. Secher, A., Jelsing, J., Baquero, A.F., et al.

"The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss." *J Clin Invest* 124.10 (2014): 4473–88. DOI: 10.1172/JCI75276.balance

36. Bjornsson, T.D., Callaghan, J.T., Einolf, H.J., et al.

"The conduct of in vitro and in vivo drug–drug interaction studies: A PhRMA Perspective." *J Clin Pharmacol* 43.5 (2003): 443–69. DOI: 10.1177/0091270003252519

37. von Ruesten, A., Steffen, A., Floegel, A., et al.

"Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015." *PLoS One* 6.11 (2011): e27455. DOI: 10.1371/journal.pone.0027455

38. 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* 37.11 (2013): 1443–51. DOI: 10.1038/ijo.2013.120

39. Wang, Y., Beydoun, M.A., Liang, L., et al.

"Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic." *Obesity (Silver Spring)* 16.10 (2008): 2323–30. DOI: 10.1038/oby.2008.351

40. World Health Organization.

"Controlling the global obesity epidemic." Available from: [https://www.who.int/activities/controlling-the-global-obesity-epidemic].

41. Torgerson, J., Hauptman, J., Boldrin, M., Sjöström, L.

"XENICAL in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients." *Diabetes Care* 27.1 (2004): 155–61.

42. Tatarchuk, T.F.

"Management of menopause: modern trends." *Reproductive Endocrinology* 46 (2019): 19–24. □

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ В ДОРОСЛИХ

Огляд літератури

В.І. Величко, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри сімейної медицини ОНМедУ, голова Асоціації сімейної медицини Одеського регіону, м. Одеса

Б.М. Маньківський, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, зав. кафедри діабетології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, зав. відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Д.О. Лагода, асистент кафедри сімейної медицини ОНМедУ, м. Одеса

І.М. Тодуров, д. мед. н., професор, директор ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

О.М. Ліщишина, к. мед. н., старший науковий співробітник, зав. наукового відділу організації медичної допомоги ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ

Сьогодні поширеність надлишкової маси тіла та ожиріння має характер пандемії. Цей розлад визначається як «складне хронічне захворювання, при якому патологічний або надлишковий жир в організмі погіршує здоров'я, підвищує ризик довгочасних медичних ускладнень і зменшує тривалість життя».

У статті представлено фрагменти клінічної настанови щодо ведення пацієнтів з ожирінням, яка базується на доказах, а також коментарі щодо фармакологічної терапії.

Підходи до лікування пацієнтів із надлишковою масою тіла й ожирінням включають поведінкові втручання, корекцію способу життя тощо. Одним із методів є фармакологічна терапія, яка ґрунтується на таких

принципах: терапію для зменшення маси тіла можна використовувати вже при індексі маси тіла ≥ 27 кг/м² або ≥ 30 кг/м² у поєднанні з ускладненнями, пов'язаними з надмірним вмістом жиру в організмі.

У вигляді препаратів можуть застосовуватися ліраглутид, комбінація налтрексон + бупропіон, орлістат. Фармакотерапія повинна обов'язково супроводжуватися модифікацією способу життя, зокрема за потреби включати лікувальну дієтотерапію, підвищення фізичної активності на постійній основі з її обов'язковим контролем, поведінкову або когнітивно-поведінкову терапію. Фармакотерапію також можна використовувати для підтримки зменшеної маси тіла, досягнутої завдяки модифікації способу життя, та з метою запобігання її набирання. Заборонено застосовувати безрецептурні препарати, якщо вони не затверджені як засоби для контролю маси тіла. Пацієнтів із метаболічним ожирінням слід скерувати на консультацію для оцінювання доцільності застосування бариатричної хірургії з подальшим лікуванням саме в такого фахівця.

Кожен клініцист повинен мати достатній обсяг знань для того, щоб установити діагноз ожиріння та запропонувати своїм пацієнтам індивідуалізовану довготривалу схему схуднення, що ґрунтується на доказових методах. Успіх терапії ожиріння залежить від довіри пацієнта до свого лікаря та від знань клініциста в цій сфері.

Ключові слова: надлишкова маса тіла, ожиріння, індекс маси тіла, ліраглутид, налтрексон, бупропіон, орлістат.

A CONTEMPORARY VIEW ON OBESITY TREATMENT IN ADULTS

Literature review

V.I. Velychko, MD, professor, head of the Department of Family Medicine, Odesa National Medical University, chairman of the Association of Family Medicine of the Odesa Region, Odesa

B.M. Mankovskiy, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, head of the Department of Diabetology, P.L. Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, Head of the Endocrine Gynecology Department, S'Y.O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine, chief researcher, Department of Reproductive Health, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

D.O. Lahoda, assistant, Department of Family Medicine, Odesa National Medical University, Odesa

I.M. Todurov, MD, professor, director of the State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

O.M. Lishchysyna, PhD, senior researcher, head of the Scientific Department of Medical Care Organization, State Scientific Institution "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine" of the State Management of Affairs, Kyiv

Today, the prevalence of overweight and obesity is pandemic. This disorder is defined as "a complex chronic disease in which abnormal or excess body fat impairs health, increases the risk of long-term medical complications, and decreases life expectancy".

This article presents evidence-based clinical guidelines for the management of obese patients, as well as excerpts comments on pharmacological treatment.

Treatment approaches for overweight and obese patients include behavioral interventions, lifestyle adjustments, etc. One of the methods is pharmacological therapy, based on the following principles: therapy for weight loss can be used starting already at a body mass index ≥ 27 kg/m² or ≥ 30 kg/m² with complications associated with excess body fat. As drugs can be used liraglutide, combination of naltrexone + bupropion, orlistat.

Pharmacotherapy must be accompanied by lifestyle modification, including if necessary therapeutic diet, increased physical activity on ongoing basis with its mandatory control, and behavioral or cognitive-behavioral therapy. Pharmacotherapy can be used to support the weight loss achieved through lifestyle modifications and to prevent weight gain. It is forbidden to use over-the-counter drugs unless they are approved for weight control. Patients with metabolic obesity should be consulted by specialists to assess the feasibility of bariatric surgery, followed by treatment with this specialist.

Every clinician must have sufficient knowledge to diagnose obesity and offer their patients an individualized, long-term, evidence-based weight loss regimen. The success of obesity treatment depends on the patient's trust the doctor and on the doctor's knowledge in this area.

Keywords: overweight, obesity, body mass index, liraglutide, naltrexone, bupropion, orlistat.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Обзор литературы

В.И. Величко, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины ОНМедУ, председатель Ассоциации семейной медицины Одесского региона, г. Одесса

Б.М. Маньковский, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, зав. кафедрой диабетологии НУЗУ им. П.Л. Шупика, г. Киев

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», главный научный сотрудник отдела репродуктивного здоровья ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», г. Киев

Д.А. Лагода, ассистент кафедры семейной медицины ОНМедУ, г. Одесса

И.М. Тодуров, д. мед. н., профессор, директор ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», г. Киев

Е.М. Лищишина, к. мед. н., старший научный сотрудник, зав. научным отделом организации медицинской помощи ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, г. Киев

Сегодня распространенность избыточной массы тела и ожирения имеет характер пандемии. Это расстройство определяется как «сложное хроническое заболевание, при котором патологический или избыточный жир в организме ухудшает здоровье, повышает риск длительных медицинских осложнений и уменьшает продолжительность жизни».

В данной статье представлены фрагменты клинических рекомендаций по ведению пациентов с ожирением, которые основаны на доказательствах, а также комментарии к фармакологическому лечению.

Подходы к лечению пациентов с избыточной массой тела и ожирением включают поведенческие вмешательства, коррекцию образа жизни и т.д. Одним из методов является фармакологическая терапия, основанная на следующих принципах: терапию для уменьшения массы тела можно использовать уже при индексе массы тела ≥ 27 кг/м² или ≥ 30 кг/м² при сочетании с осложнениями, связанными с избыточным содержанием жира в организме. В качестве препаратов могут применяться лираглутид, комбинация налтрексон + бупропион, орлістат. Фармакотерапия должна обязательно сопровождаться модификацией образа жизни, в том числе при необходимости включать лечебную диетотерапию, повышение физической активности на постоянной основе с ее обязательным контролем, поведенческую или когнитивно-поведенческую терапию. Фармакотерапию можно использовать для поддержания уменьшенной массы тела, достигнутой благодаря модификации образа жизни, и с целью предупреждения ее набора. Запрещено применять безрецептурные препараты, если они не утверждены в качестве средств для контроля массы тела. Пациентов с метаболічним ожирінням слід направляти на консультацію для оцінки целесообразності применения бариатрической хирургии с последующим лечением именно у такого специалиста.

Каждый клиницист должен иметь достаточный объем знаний для того, чтобы поставить диагноз ожирения и предложить своим пациентам индивидуализированную долговременную схему похудения, основанную на доказательных методах. Успех лечения ожирения зависит от доверия пациента к своему врачу и от знаний клинициста в этой сфере.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, индекс массы тела, лираглутид, налтрексон, бупропион, орлістат.