

# Сучасні підходи до менеджменту хворих на ожиріння (за матеріалами Консенсусу Американської гастроентерологічної асоціації 2022 року)



**С. М. Ткач, В. І. Паньків, Т. Ю. Юзвенко**

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин  
Міністерства охорони здоров'я України, Київ*

Поширеність ожиріння у всьому світі за останні кілька десятиліть різко зростає. Так, у США вона збільшилася із 30,5 % у 1999—2000 рр. до 41,9 % у 2019—2020 рр., зокрема серед молодих осіб — із 6,2 % у 1976—1980 рр. до 33,0 % у 2017—2018 рр. [1, 2]. У дорослих ускладнення, пов'язані з ожирінням, наприклад, серцево-судинні захворювання, інсульт, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, неалкогольний стеатогепатит, обструктивне апное уві сні, остеоартрит і певні види раку (наприклад, колоректальний рак), також трапляються частіше, що призводить до високої захворюваності та смертності. Модифікація способу життя є основою управління ожирінням, але для більшості осіб вона має обмежену ефективність і тривалість [3]. Фармакологічна терапія, розроблена та затверджена для тривалого управління ожирінням, для досягнення втрати маси тіла ефективніша. Однак у повсякденному житті застосування лікарських препаратів проти ожиріння (ЛППО) обмежене, частково через відсутність у лікарів інформації про них, обмежений доступ пацієнтів до таких препаратів і відсутність страхового покриття [4]. Тому багато медичних товариств, зокрема Американська гастроентерологічна асоціація (АГА) віддають перевагу розробці клінічних настанов для

інформування про тривале використання фармакологічної терапії при лікуванні ожиріння у дорослих.

В останньому консенсусі АГА розглянуто важливі бажані (переваги) і небажані (шкода) для пацієнта результати фармакотерапії [5]. До результатів, що мали вирішальне значення для прийняття рішень, віднесено відсоток загальної втрати маси тіла (ЗВМТ), частку пацієнтів, що досягли > 5 %, > 10 % і > 15 % ЗВМТ, припинення лікування через побічні ефекти та серйозні побічні явища (СПЯ). Мінімальною клінічно важливою різницею для ефективності фармакотерапії в лікуванні ожиріння, що відповідає важливим перевагам для пацієнтів, вважали середню різницю (СР) 3 % ЗВМТ між додатковою фармакотерапією і лише модифікацією способу життя або абсолютні 5 % ЗВМТ понад вихідний рівень [6, 7].

Достовірність доказів усіх результатів оцінювали за допомогою системи класифікації, оцінки, розробки та вивчення рекомендацій (GRADE) [8, 9]. За такого підходу докази, отримані з рандомізованих клінічних досліджень (РКД), трактували як високу достовірність, а наявність доказів давала впевненість в оцінках ефекту. Для кожного результату докази розподіляли на 4 категорії (високу, помірну, низьку або дуже низьку). Відповідно до підходу GRADE рекомендації

**Ткач Сергій Михайлович**, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень. E-mail: [tkachsergio@yahoo.com](mailto:tkachsergio@yahoo.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>; **Паньків Володимир Іванович**, д. мед. н., проф., зав. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>; **Юзвенко Тетяна Юріївна**, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>

позначали як «сильні», коли використовували фразу «ми рекомендуємо», або як «умовні», коли використовували формулювання «ми пропонуємо» [8, 9].

### Рекомендації останнього Консенсусу АГА щодо фармакотерапії хворих на ожиріння

**Рекомендація 1.** У дорослих з ожирінням або надмірною масою тіла з ускладненнями, пов'язаними з масою тіла, в осіб з неадекватною реакцією на модифікацію способу життя АГА рекомендує додатково додавати фармакологічні засоби. Такий підхід має переваги порівняно з лише модифікацією способу життя (Сильна рекомендація, докази середньої впевненості).

*Зауваження щодо реалізації:*

- лікарські препарати проти ожиріння слід використовувати постійно, а вибір препаратів або втручання ґрунтується на клінічному профілі та потребах пацієнта, зокрема на супутніх захворюваннях, уподобаннях пацієнтів, витратах та доступі до терапії, але не обмежується ними.

**Резюме доказів.** Докази, що дають загальну рекомендацію для використання фармакотерапії додатково до модифікації способу життя, отримано із РКД. Проведено 27 РКД у дорослих з ожирінням (середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 32—36 кг/м<sup>2</sup>) або надмірною масою тіла з ускладненнями, пов'язаними з масою тіла. Для тривалого використання при ожирінні Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США (FDA) схвалено чотири препарати: ліраглутид (Саксенда) у дозі 3,0 мг/добу, семаглутид (Вегові, Novo Nordisk) у дозі 2,4 мг/тиж, фентермін-топірамаат ER (Ксимія, Vivus) і налтрексон-бупропіон ER (Контрейв, Currax Pharmaceuticals). На жаль, останні три препарати в Україні не зареєстровані. Вважається, що вони мають помірний або великий вплив на втрату маси тіла та малу або несуттєву шкоду, що свідчить на користь використання цих ЛППО. Кожен із чотирьох препаратів використовують як допоміжний засіб до модифікації способу життя, що може збільшити частку пацієнтів, які досягли > 5% і > 10% ЗВМТ, а отже, має значний сприятливий віддалений вплив на здоров'я. У всіх РКД фармакологічне лікування, додане до модифікації способу життя, порівнювали із плацебо або звичайним доглядом і модифікацією способу життя. Усі хворі отримували тривале лікування та перебували під спостереженням протягом 52 тиж. Як мінімум втручання в спосіб життя перед-

бачало гіпокалорійну дієту (дефіцит 500—600 ккал/добу) та 150 хв фізичної активності на тиждень [10, 11]. У всіх дослідженнях повідомлено про втрату маси тіла, переносність і побічні ефекти.

За даними РКД, ЗВМТ була значно вищою у фармакотерапевтичній групі, а СР становила від 3,0 до 10,8% ЗВМТ залежно від фармакологічного засобу. Кількість випадків припинення лікування через побічні ефекти (непереносність) і СПЯ також була більшою при застосуванні ЛППО. Для всіх залучених препаратів загальна впевненість у доказах ефектів була помірною (високою для ефективності, помірною для СПЯ) [5].

При розгляді ЛППО слід пам'ятати, що їх не можна застосовувати вагітним, а також пацієнтам із ЦД 2 типу, які отримують інсулін або стимулятори секреції інсуліну (наприклад, похідні сульфонілсечовини), оскільки ЛППО можуть підвищувати ризик гіпоглікемії, а рівень глюкози в сироватці крові також може знизитися при втраті маси тіла і зменшенні споживання калорій. Тому може знадобитися коригування дози препаратів. Пацієнтам, які приймають антигіпертензивні препарати, рекомендують бути обережними, особливо на початку прийому ЛППО, оскільки артеріальний тиск при втраті маси тіла може знизитися. Також рекомендується бути обережним за наявності розладів харчування. Так, ЛППО не слід застосовувати пацієнтам з активною нервовою булімією [12—14].

**Рекомендація 2.** У дорослих з ожирінням або надмірною масою тіла з ускладненнями, пов'язаними з масою тіла, АГА пропонує додатково до модифікації способу життя використовувати семаглутид у дозі 2,4 мг/тиж, що має переваги порівняно з лише модифікацією способу життя (Умовна рекомендація, докази помірної впевненості).

*Зауваження щодо реалізації:*

- з огляду на велику користь семаглутид у дозі 2,4 мг/тиж для більшості пацієнтів може мати пріоритет над іншими затвердженими ЛППО для тривалого лікування ожиріння;

- семаглутид також має переваги щодо регуляції рівня глікемії і схвалений для лікування ЦД 2 типу;

- семаглутид може затримувати спорожнення шлунка з побічними ефектами (нудота і блювота), поступове титрування дози допомагає пом'якшити ці несприятливі явища;

- агоністи рецепторів (АР) глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) асоціюються з підвищеним ризи-

ком розвитку панкреатиту і захворюваннями жовчного міхура.

Глюкагоноподібний пептид є ендogenousним гормоном інкретином, що виробляється L-клітинами слизової оболонки кишечника у відповідь на прийом поживних речовин. Рецептори ГПП-1 експресуються в багатьох органах (підшлункова залоза, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), серце, мозок, нирки, легені та щитоподібна залоза). Саме це може бути причиною плейотропності та переваг ГПП-1 при ЦД 2 типу, зниженні маси тіла та кардіопротекції. Цей гормон має численні метаболічні ефекти, зокрема глюкозозалежно стимулює секрецію інсуліну, уповільнює спорожнення шлунка, гальмує прийом їжі та модулює проліферацію  $\beta$ -клітин [15—18]. Семаглутид був схвалений для лікування ожиріння у 2021 р. у дозах, вищих за рекомендовані для ЦД 2 типу. До його переваг належать глюкорегуляторні властивості та кардіопротекція в окремих популяціях [19].

**Резюме доказів.** Загалом 8 РКД оцінили семаглутид у тижневій дозі 2,4 мг підшкірно [5, 19]. Пероральний семаглутид було вилучено з дослідження, оскільки він схвалений FDA лише для лікування ЦД 2 типу, а не для лікування ожиріння. У 3 дослідженнях використовували 0,4 мг підшкірно щодня, в решті — 2,4 мг щотижня після протокольної ескалації дози. Крім того, більшість досліджень передбачали втручання у спосіб життя (гіпокалорійна дієта (добовий дефіцит — 500 ккал) і 150 хв фізичної активності на тиждень) [5].

У 8 РКД (2658 учасників, які отримували семаглутид, проти 1694 учасників у групі плацебо) оцінено відсоток ЗВМТ із діапазоном періоду спостереження від 52 до 72 тиж. Виявлено, що СР ЗВМТ становила 10,76 % ЗВМТ (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 8,73—12,80 %) на користь групи лікування. У 6 РКД повідомлено про втрату маси тіла від 9,7 до 16,8 кг у групі семаглутиду проти 1,5—6,2 кг у групі плацебо (СР 10,81 кг, 95 % ДІ 8,19—13,43 кг). Зведений аналіз показав 82,3 % у групі семаглутиду проти 30,6 % у групі плацебо для > 5 % ЗВМТ (відносний ризик (ВР) 2,74; 95 % ДІ 2,21—3,40), 64,9 % проти 12,3 % для > 10 % ЗВМТ (ВР 5,25; 95 % ДІ 3,61—7,64) і 46,1 % проти 5,4 % для > 15 % ЗВМТ (ВР 7,82; 95 % ДІ 5,19—11,76) [5, 19].

Зведена оцінка СПЯ виявила підвищення їх ризику на 38 % у групі семаглутиду порівняно з групою плацебо (95 % ДІ 1,10—1,73). Найчастішими СПЯ були біль у животі, запор, діарея, нудота, блювання, панкреатит, запаморочення, жовчнокам'яна хвороба, холецист-

тит, гострий інфаркт міокарда, гастроентерит і суїцидальні думки. Семаглутид протипоказаний пацієнтам з особистим або сімейним анамнезом медулярного або множинного раку щитоподібної залози та синдромом ендокринної неоплазії 2-го типу [13, 18].

Для зменшення частоти СПЯ лікування семаглутидом починають з 0,25 мг/тиж протягом перших 4 тиж, потім дозу підвищують до 0,5, 1,0 та 1,7 мг щотижня кожні 4 тиж до підтримувальної терапії дозою 2,4 мг, яку досягають через 16 тиж.

**Рекомендація 3.** У дорослих з ожирінням або надмірною масою тіла з ускладненнями, пов'язаними з масою тіла, АГА пропонує додатково до модифікації способу життя використовувати ліраглутид у дозі 3,0 мг щодня, що має переваги порівняно з лише модифікацією способу життя (Умовна рекомендація, докази помірної впевненості).

*Зауваження щодо реалізації:*

- ліраглутид також має глюкорегуляційні переваги та схвалений для лікування ЦД 2 типу;
- ліраглутид може затримувати спорожнення шлунка з побічними ефектами, такими як нудота і блювота, поступове титрування дози допомагає пом'якшити ці несприятливі наслідки;
- АР ГПП-1 асоціюються з підвищеним ризиком розвитку панкреатиту і захворюваннями жовчного міхура.

Ліраглутид — це ще один АР ГПП-1, який у 2010 р. був схвалений FDA для лікування ЦД 2 типу. Як протидіабетичний засіб терапії він доступний у дозі 1,8 мг у підшкірних ін'єкціях щодня. За результатами третьої фази клінічних випробувань ліраглутид схвалений у 2014 р. для лікування ожиріння у дозі 3,0 мг/добу як доповнення до модифікації способу життя. Так само, як і семаглутид, ліраглутид у дозі 1,8 мг щодня знижує захворюваність та смертність в осіб із ЦД 2 типу з ризиком серцево-судинних захворювань. Величина бажаного ефекту втрати маси тіла була помірною з невеликою величиною потенціалу шкоди, переважно внаслідок побічних ефектів з боку ШКТ.

**Резюме доказів.** Отримано прямі порівнянні докази з 11 РКД щодо застосування ліраглутиду для тривалого лікування ожиріння з тривалістю дослідження не менше ніж 52 тиж. У трьох дослідженнях хворі обох груп (ліраглутиду та плацебо) отримували лікування шляхом модифікації способу життя (гіпокалорійна дієта, фізична активність та консультування щодо зміни харчової поведінки). Ліраглутид або плацебо використовували як щоденну підшкірну ін'єкцію,

починаючи з дози 0,6 мг, з тижневим збільшенням дози до досягнення цільової дози 3,0 мг/добу.

Загалом 3964 суб'єкти були рандомізовані для отримання ліраглутиду в дозі 3,0 мг/добу і 2498 як контрольна група. Вісім досліджень надали дані щодо ЗВМТ. Зведений аналіз цих досліджень виявив СР ЗВМТ 4,81 % (95 % ДІ 4,23—5,39 %) на користь ліраглутиду. Пацієнти в групі ліраглутиду мали більшу середню втрату маси тіла (у кілограмах) порівняно з контрольною групою (СР -5,3 кг, 95 % ДІ -5,9... -4,7 кг). Учасники, які отримували лікування ліраглутидом, значно частіше досягали > 5 % ЗВМТ (ВР 2,09; 95 % ДІ 1,80—2,42), > 10 % ЗВМТ (ВР 2,67; 95 % ДІ 2,14—3,34) та > 15 % ЗВМТ (ВР 3,04; 95 % ДІ 2,25—4,12) порівняно з плацебо [20, 21].

Особливу увагу приділяли пацієнтам із ЦД 2 типу. Було лише 2 РКД за участю пацієнтів з ожирінням та ЦД 2 типу (SCALE Insulin та SCALE Diabetes) [20]. У РКД SCALE Insulin учасники досягли помірного зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою ліраглутиду порівняно з плацебо (СР -0,5; 95 % ДІ -0,8... -0,3), хоча всього 24 учасники які завершили випробування (21 з групи ліраглутиду та 3 з групи плацебо), більше не використовували інсуліну наприкінці періоду дослідження. Зниження рівня HbA1c у РКД SCALE Diabetes було подібним (СР -0,93; 95 % ДІ -1,08... -0,78).

Усі 11 досліджень повідомили про СПЯ, при цьому не було істотної різниці між ліраглутидом і контрольною групою (ВР 1,22; 95 % ДІ 1,00—1,50). Більшість СПЯ не вважали пов'язаними з ЛППО, а переважно зі ШКТ. Такі побічні ефекти з боку ШКТ, як нудота та блювота, значно частіше спостерігали у групі ліраглутиду порівняно з контрольною групою. Частота нудоти і блювоти у групі ліраглутиду становила 40 і 16 % відповідно, а в групі плацебо — 14,8 та 4,3 %. Побічні ефекти з боку ШКТ намагалися пом'якшити шляхом повільної ескалації дозування ліраглутиду (щоденна доза 0,6 мг, титрування щотижня) до досягнення цільової дози 3,0 мг. Нудота і блювота були переважно тимчасовими явищами, причому більшість випадків припадало на перші 4—6 тиж лікування, що збігалось з ескалацією дози. У двох РКД також відзначали змінну відповідь на терапію і потенційно гірші результати втрати маси тіла в осіб з резистентністю до інсуліну.

Ліраглутид і семаглутид не слід використовувати разом з іншими АР ГПП-1 або інгібіторами дипептидилпептидази-4. Оскільки АР ГПП-1 можуть затримувати спорожнення шлунка, це може впливати на

всмоктування деяких пероральних препаратів, які потребують швидкого початку дії. При використанні АР ГПП-1 у комбінації з інсуліном або стимуляторами секреції інсуліну (наприклад, сульфонілсечовиною) слід бути обережними, дози коригувати за клінічними показниками, а пацієнтів консультувати та спостерігати на предмет гіпоглікемії [13, 18].

**Рекомендація 4.** У дорослих з ожирінням або надмірною масою тіла з ускладненнями, пов'язаними з масою тіла, АГА пропонує додатково до модифікації способу життя використовувати фентермін-топірамат ER, що має переваги порівняно з лише модифікацією способу життя (Умовна рекомендація, докази помірної впевненості).

*Зауваження щодо реалізації:*

- оскільки топірамат ефективний для лікування мігрени, фентермін-топірамат ER можна використовувати переважно у пацієнтів із коморбідною мігренню;
- слід уникати застосування фентерміну-топірамату ER пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі та неконтрольованою гіпертензією;
- топірамат є тератогенним препаратом, тому жінкам дітородного віку слід порадити використовувати ефективні засоби контрацепції;
- під час прийому препаратів із фентерміном слід періодично контролювати артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень.

Фентермін — це моноаміновий симпатоміметик з механізмом дії, що, ймовірно, опосередковується підвищенням рівня норадреналіну в центральній нервовій системі (ЦНС). Протягом багатьох років топірамат був схвалений для лікування епілепсії і мігрени. Точний механізм дії топірамату невідомий, але, ймовірно, може бути залучене зниження споживання енергії шляхом модуляції рецепторів  $\gamma$ -аміномасляної кислоти у відповідних структурах ЦНС.

У 2012 р. FDA схвалила комбінацію фентерміну негайного вивільнення і топірамату подовженого вивільнення як доповнення до низькокалорійної дієти та підвищеної фізичної активності для постійного контролю маси тіла у дорослих з початковим ІМТ 30 кг/м<sup>2</sup> або 27 кг/м<sup>2</sup> за наявності принаймні одного ускладнення, пов'язаного з масою тіла, наприклад, гіпертензії, ЦД 2 типу або дисліпідемії [22].

Фентермін-топірамат ER випускають у капсулах у дозах 3,75 мг/23 мг, 7,5 мг/46 мг, 11,25 мг/69 мг і 15 мг/92 мг. Рекомендують починати лікування із дози 3,75 мг/23 мг один раз на добу протягом

14 днів, потім призначають підтримувальну дозу 7,5 мг/46 мг щодня. Через 12 тиж, якщо пацієнт не втратив принаймні 3 % маси тіла, розглядають питання про припинення або подальше збільшення дози залежно від переносності, побічних ефектів і переваг пацієнта. Якщо пацієнт не втратив 5 % маси тіла або більше через 12 тиж на максимальній дозі, лікування слід припинити з титруванням дози, приймаючи одну капсулу через день протягом принаймні 1 тиж [5].

**Резюме доказів.** Проведено 3 РКД із періодом спостереження 52—56 тиж. Зведений аналіз цих РКД (1580 учасників приймали фентермін-топірамат ER 15 мг/92 мг, 1561 — плацебо) виявив СР 8,45 % ЗВМТ (95 % ДІ 7,89—9,01 %). У групі, яка отримувала фентермін-топірамат ER, 67,6 % пацієнтів досягли > 5 % ЗВМТ проти 19,4 % тих, хто отримував плацебо (ВР 3,48; 95 % ДІ 3,13—3,87), 46,2 % проти 7,3 % для > 10 % ЗВМТ (ВР 6,33; 95 % ДІ 5,26—7,61). В одному РКД повідомлено про > 15 % ЗВМТ у 31,5 % пацієнтів, які отримували лікування фентермін-топірамат ER 15 мг/92 мг проти 3,3 % у групі плацебо (ВР 9,51; 95 % ДІ 5,86—15,44) [5, 22].

Оскільки фентермін є симпатоміметиком, він може мати гіперадренергічні ефекти і становити потенційну небезпеку в післяопераційний період. Крім того, оскільки фентермін також є інгібітором зворотного захоплення норадреналіну, повідомлялося про рефрактерну гіпотензію, можливо, в результаті виснаження катехоламінів і вегетативної дисфункції. Припускають, що прийом фентерміну (і препаратів, що містять фентермін) слід припинити принаймні за 4 дні до процедури, що потребує анестезії [13, 18].

У 4,2 % (67 з 1580) учасників групи фентермін-топірамату ER виникли СПЯ проти 3,5 % (55 із 1561) у контрольній групі. Припинено лікування через несприятливі явища відповідно у 17,4 % (275 з 1580) та 8,5 % (132 з 1561) пацієнтів (ВР 2,08; 95 % ДІ 1,71—2,52) [5].

Фентермін-топірамат ER не слід призначати пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі або неконтрольованою гіпертензією, а також при лікуванні інгібіторами моноаміноксидази. Через занепокоєння щодо аритмій і судом препарати з фентерміном не слід застосовувати пацієнтам з нелікованим гіпертиреозом. Експозиція топірамату на плід протягом першого триместру вагітності пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ротових щілин. Тому жінкам дітородного віку слід проконсультуватися щодо ризиків тератогенності та послідовного

використання надійних контрацептивів під час використання фентермін-топірамату ER. Топірамат має властивості інгібітора карбоангідрази та може спричинити метаболічний ацидоз і підвищення рН сечі з гіперкальціурією та гіпоцитратурією. При вищих дозах і тривалому впливі може спостерігатися підвищення ризику утворення каменів у нирках. Тому рекомендується з обережністю призначати такі препарати пацієнтам з нефролітазом в анамнезі. Іншими поширеними побічними ефектами є когнітивні порушення, запор, сухість у роті, серцебиття, парестезії, дисгевзія та дратівливість [13, 18].

**Рекомендація 5.** У дорослих з ожирінням або надмірною масою тіла з ускладненнями, пов'язаними з масою тіла, АГА пропонує додатково використовувати налтрексон-бупропіон ER, що має переваги порівняно з лише модифікацією способу життя (Умовна рекомендація, помірною впевненістю).

*Зуваження щодо реалізації:*

- налтрексон-бупропіон ER можна розглянути для лікування надмірної маси тіла або ожиріння у пацієнтів, які намагаються відмовитись від тютюнокуріння, а також у пацієнтів з депресією;
- пацієнтам слід уникати застосування налтрексону-бупропіону ER при судомних розладах;
- налтрексон-бупропіон ER не слід застосовувати одночасно з опіоїдними препаратами;
- під час прийому налтрексону-бупропіону ER, особливо у перші 12 тиж лікування, слід періодично контролювати артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень.

FDA схвалила комбінацію налтрексону (антагоніст опіоїдів) і бупропіону (антидепресант та інгібітор зворотного захоплення дофаміну і норадреналіну) у 2014 р. як додаткову терапію до змін способу життя для контролю маси тіла у дорослих осіб з ІМТ 30 кг/м<sup>2</sup> або 27 кг/м<sup>2</sup> за наявності щонайменше одного ускладнення (наприклад, гіпертензії, ЦД 2 типу або дисліпідемії) [23]. Ця комбінація, ймовірно, має подвійний механізм дії як шляхом модуляції гедонічного харчування, так і через анорексигенний ефект. Бупропіон може спричинити активацію анорексигенних нейронів гіпоталамуса, але β-ендорфін має автоінгібіторну активність щодо цих клітин. Налтрексон є антагоністом цього гальмування, що обґрунтовує поєднане використання зазначених агентів як ЛППО [13, 18].

Налтрексон-бупропіон ER доступний у таблетках, кожна з яких містить 8 мг налтрексону і 90 мг бупро-

піону сповільненого вивільнення. Рекомендоване титрування дози, схему починають з однієї таблетки щодня вранці, потім щотижневе збільшення до однієї таблетки двічі на добу, дві таблетки вранці та одну вдень, дві таблетки двічі на добу тривало.

**Резюме доказів.** Проведено 5 РКД, у яких порівнювали налтрексон-бупропіон ER із плацебо для тривалого лікування ожиріння (усі дослідження мали період спостереження 56 тиж) [24, 25]. Усі дослідження заохочували гіпокалорійну дієту (дефіцит 500 ккал/добу) та збільшення фізичної активності (30-хвилинна ходьба у більшоїсть днів тижня) як у групі лікування, так і в контрольній групі.

Усі 5 досліджень повідомили про відсоток ЗВМТ та втрату маси тіла (у кілограмах). У метааналізі СР ЗВМТ становила 3,01 % (95 % ДІ 2,47—3,54 %) на користь налтрексон/бупропіону ER; СР втрати маси тіла — 3,01 кг (95 % ДІ 2,62—3,39 кг). Пацієнти, які отримували лікування налтрексон/бупропіоном ER, значно частіше досягали > 5 % ЗВМТ (ВР 2,18; 95 % ДІ 1,41—3,37), > 10 % ЗВМТ (ВР 3,04; 95 % ДІ 1,80—5,14) і > 15 % ЗВМТ (ВР 3,88; 95 % ДІ 2,13—7,08) [24, 25].

Наприкінці дослідження повідомлено про тривогу, що виникала у 0,6—5,4 % суб'єктів у групі втручання та 0,2—4,3 % — у групі плацебо, і депресію — відповідно у 0,1—1,3 і 0,2—1,6 %. У пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу поліпшився рівень HbA1c (–0,6 % проти –0,1 % у групі плацебо) [13, 18]. У групах лікування зареєстровано помірне, але статистично значуще збільшення систолічного і діастолічного артеріального тиску. Відзначено значно більше осіб, які припинили лікування через побічні ефекти у групі налтрексон-бупропіон ER, порівняно з групою плацебо (25 % проти 10 %, ВР 2,39; 95 % ДІ 1,69—3,37). Найчастішою причиною припинення прийому досліджуваного препарату була нудота (4,6—9,6 %), рідше — блювання (0,7—2 %), головний біль (0,9—1,8 %), запаморочення (0,7—1,4 %) і депресія (0,2—0,6 %) [24, 25].

**Рекомендація 6.** У дорослих з ожирінням або надмірною масою тіла з ускладненнями, пов'язаними з масою тіла, АГА не рекомендує використовувати орлістат (Умовна рекомендація, середня впевненість).

Орлістат, необоротний інгібітор місцевої дії панкреатичної ліпази, був схвалений у 1999 р. FDA для лікування ожиріння [26]. Препарат показаний для лікування ожиріння у поєднанні зі зниженою калорійністю дієти. Орлістат діє у просвіті шлунка і тонкої кишки шляхом інактивації шлункової та

панкреатичної ліпази. Інактивовані ферменти недоступні для гідролізу близько 30 % харчового жиру із тригліцеридів. Неперетравлені тригліцериди не засвоюються, що призводить до дефіциту калорій і подальшої втрати маси тіла.

*Зауваження щодо реалізації:*

- пацієнти, які застосовують орлістат, мають щодня приймати полівітаміни, що містять жиророзчинні вітаміни (А, D, E, К), їх слід приймати через 2 год після прийому орлістату.

**Резюме доказів.** Відомо 28 РКД (6455 суб'єктів, що лікувалися орлістатом, і 5893 пацієнти отримували плацебо). Дослідження були різними за тривалістю — від 48 тиж до 4 років. Більшість досліджень заохочували гіпокалорійну дієту (дефіцит 500—800 ккал/добу) з особливим акцентом на дієті з низьким вмістом жиру (30 % енергії з жирів) і підвищену фізичну активність. Досліджена доза орлістату становила 120 мг тричі на добу під час їди.

Метааналіз показав, що суб'єкти, які отримували орлістат, втратили 2,78 % (95 % ДІ 2,36—3,20 %) ЗВМТ порівняно з групою плацебо. Загалом 23 РКД із 24 когортами пацієнтів повідомили про середню втрату маси тіла 2,81 кг (95 % ДІ 2,17—3,45) порівняно з плацебо. За даними метааналізу, у суб'єктів, які отримували орлістат, було значно більше шансів досягти > 5 % ЗВМТ (ВР 1,71; 95 % ДІ 1,55—1,88) і > 10 % ЗВМТ (ВР 1,94; 95 % ДІ 1,70—2,22), але жодне РКД не надало дані про > 15 % ЗВМТ [27].

Метааналіз 20 РКД продемонстрував, що суб'єкти, які отримували орлістат, частіше припиняли лікування через побічні ефекти порівняно з контрольною групою (ВР 1,51; 95 % ДІ 1,22—1,89). Більшість випадків припинення прийому орлістату було спричинено транзиторними побічними ефектами з боку ШКТ, такими як метеоризм, стеаторея, позиви до дефекації і нетримання калу [26, 27].

**Рекомендація 7.** У дорослих з ожирінням або надмірною масою тіла з ускладненнями, пов'язаними з масою тіла, АГА пропонує використовувати фен-термін разом із модифікацією способу життя, що має переваги порівняно з лише модифікацією способу життя (Умовна рекомендація, низька достовірність).

*Зауваження щодо реалізації:*

- монотерапія фен-терміном схвалена FDA для короткочасного застосування (до 12 тиж);
- з огляду на хронічний характер контролю маси тіла багато практикуючих лікарів використовують фен-термін більше ніж 12 тиж не за призначенням;

- при прийомі фентерміну слід періодично контролювати артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень;

- застосування фентерміну слід уникати пацієнтам з анамнезом серцево-судинних захворювань.

Хоча фентермін залишається найпоширенішим ЛППО у США, багато лікарів бояться використовувати фентермін через його історію, пов'язану з фенфлураміном. Популярний у 1990-х роках фентермін з фенфлураміном, широко відомий як «фенфен», призначали у США мільйонам пацієнтів. У 1997 р. з'явилося перше повідомлення про захворювання клапанів серця та легеневу гіпертензію, пов'язану з цією комбінацією. Терапевтичний ефект фентерміну опосередковується збільшенням вмісту норадреналіну у ЦНС, а фенфлурамін підвищував центральні рівні серотоніну, отже, їх анорексогенність синергетично впливала на відповідні структури мозку. Спочатку вважали, що вальвулопатії пов'язані з фенфлураміном та були результатом підвищення рівня серотоніну в серцевій тканині, але пізніші дослідження показали, що метаболіти фенфлураміну безпосередньо активують рецептори серотоніну з більшою спорідненістю, ніж сам серотонін [28]. Серотонін (5-гідрокситриптамін типу 2В) наявний у тканині серця та судин людини і може відповідати за кардіотоксичність, яка спостерігається при застосуванні фенфлураміну-фентерміну. Проспективний аналіз хворих на первинну легеневу гіпертензію в Північній Америці також показав, що вона була пов'язана з фенфлураміном, а не із фентерміном як чинником ризику [28].

Фентермін випускають у капсулах 15,0, 30,0 і 37,5 мг, а також у таблетках по 8,0 і 37,5 мг. Рекомендовану дозу (до 37,5 мкг) слід приймати один раз на добу, бажано раніше протягом дня, щоб мінімізувати ризик безсоння.

**Резюме доказів.** Проведено 8 короткострокових РКВ, у яких порівнювали фентермін у дозі від 15,0 до 37,5 мг порівняно з плацебо для лікування ожиріння, хоча не було досліджень із лікуванням тривалістю > 52 тиж. У 7 із 8 досліджень повідомлено про втрату маси тіла (у кілограмах) як постійний результат, а у 5 — про порогові значення 5 і 10 % ЗВМТ. За даними метааналізу, суб'єкти, які отримували фентермін, втратили 3,63 % ЗВМТ, або 4,74 кг (95 % ДІ 2,97—5,73) порівняно з групою плацебо. У суб'єктів, які отримували фентермін, було значно більше шансів досягти > 5 % ЗВМТ (ВР 4,12; 95 % ДІ 3,04—5,59) та > 10 % ЗВМТ (ВР 5,10; 95 % ДІ 3,02—8,61) [5].

У 7 із 8 досліджень повідомили про припинення лікування через несприятливі наслідки, у 5 із 8 — зафіксували СПЯ. Більшість пацієнтів припинили лікування через побічні ефекти у групі лікування порівняно з плацебо (20 % проти 10 %, ВР 1,73; 95 % ДІ 1,36—2,19). Найчастішими причинами припинення прийому досліджуваного препарату були безсоння, дратівливість, занепокоєння, головний біль, нудота, підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Фентермін не слід призначати пацієнтам, які проходять лікування інгібіторами моноаміноксидази або протягом 14 днів після цього лікування. Через ризик аритмії та судом фентермін не слід застосовувати пацієнтам з нелікованим гіпертиреозом. Через відсутність високоякісних даних щодо ефективності та безпечності тривалої монотерапії комісія дала умовну рекомендацію для використання фентерміну особами з ожирінням або надмірною масою тіла з ускладненнями, пов'язаними з масою тіла.

**Рекомендація 8.** У дорослих з ожирінням або надмірною масою тіла та ускладненнями, пов'язаними з масою тіла, АГА пропонує використовувати діетилпропіон разом із модифікацією способу життя, що має переваги порівняно з лише модифікацією способу життя (Умовна рекомендація, низька достовірність).

*Зауваження щодо реалізації:*

- монотерапія діетилпропіоном схвалена FDA для короткочасного застосування (до 12 тиж);
- з огляду на хронічний характер контролю маси тіла багато практикуючих лікарів використовують діетилпропіон більше ніж 12 тиж не за призначенням;
- діетилпропіон не слід призначати пацієнтам з анамнезом серцево-судинних захворювань;
- слід періодично контролювати артеріальний тиск і пульс під час прийому діетилпропіону.

FDA схвалила діетилпропіон для лікування ожиріння з додатковим обмеженням калорійності та підвищеною фізичною активністю ще у 1959 р., але лише на короткостроковий термін у пацієнтів, у яких не було адекватної відповіді лише на втручання у спосіб життя. Діетилпропіон доступний у дозі 25 мг у таблетках з негайним вивільненням або 75 мг у таблетках з відстроченим вивільненням відповідно 3 рази на добу до їди або один раз на добу вранці.

**Резюме доказів.** Відомо 6 РКД, у яких порівнювали діетилпропіон із плацебо для лікування ожиріння. Було лише одне дослідження з тривалим ліку-

ванням і подальшим спостереженням понад 52 тиж, у двох дослідженнях використовували діетилпропіон протягом 24 тиж, у 3 РКД — протягом 12 тиж. Усі дослідження заохочували зміни способу життя (збільшення фізичної активності та гіпокалорійну дієту з дефіцитом 500—600 ккал/добу або цільовим діапазоном 1000—1200 ккал/добу).

У зведеному кількісному метааналізі результатів СР відсотку ЗВМТ становила 5,36 % (95 % ДІ 3,50—7,23 %) на користь діетилпропіону [29]. Суб'єкти у групі діетилпропіону зазнали більшої абсолютної втрати маси тіла (СР 4,74 кг, 95 % ДІ 3,08—6,40 кг). У пацієнтів, які отримували лікування діетилпропіоном, було значно більше шансів досягти > 5 % ЗВМТ (ВР 3,51; 95 % ДІ 1,50—8,18) і > 10 % ЗВМТ (ВР 14,48; 95 % ДІ 5,13—40,87) порівняно з групою плацебо.

У 5 із 6 досліджень повідомлено про шкоду, але лише про припинення лікування через несприятливі події. Значної різниці в ризику припинення лікування між групами не було (5 % проти 3 %, ВР 1,37; 95 % ДІ 0,51—3,66). Найчастішими причинами припинення лікування були безсоння, дратівливість або занепокоєння. У жодному з досліджень не повідомлено про СПЯ [13, 18].

**Рекомендація 9.** У дорослих з ІМТ від 25 до 40 кг/м<sup>2</sup> АГА рекомендує використовувати оральний суперабсорбент гідрогель Gelesis100 лише для клінічного випробування (Прогалина в знаннях).

На відміну від досліджених фармакологічних засобів схвалений FDA пероральний суперабсорбент гідрогель Gelesis 100 — це капсули, що містять гіперабсорбувальні гідрогелеві сфери (виготовлені з модифікованої целюлози та лимонної кислоти), які при потрапленні всередину створюють у шлунку 3-вимірну матрицю (складається з целюлози, лимонної кислоти, води та харчових матеріалів), що проходить через просвіт ШКТ доки не досягне товстої кишки, де розкладається. Вода із матриці реабсорбується, а інші компоненти виводяться з калом. Механізм дії пов'язаний із підвищенням насичення та зменшенням споживання калорій унаслідок збільшення об'єму шлунка за рахунок 3-вимірної матриці. Рекомендоване дозування становить 3 капсули (2,25 г/дозу) з водою перед обідом і вечерею.

**Резюме доказів.** Одне багатоцентрове подвійне сліпе РКД тривалістю 24 тиж проведено для вивчення цього засобу [30]. Загалом СР ЗВМТ становила 2,02 % (95 % ДІ 0,96—3,08 %) на користь Gelesis 100.

Більша частина піддослідних була здатна досягти > 5 % ЗВМТ (58,3 % проти 42,3 %, ВР 1,38; 95 % ДІ 1,14—1,67) і > 10 % ЗВМТ (27,4 % проти 15 %, ВР 1,82; 95 % ДІ 1,24—2,67).

Частота припинення лікування була порівнянною у групах Gelesis 100 і плацебо (3,6 % проти 3,3 %, ВР 1,09; 95 % ДІ 0,40—2,96). Загальна впевненість у доказах ефектів для Gelesis 100 була низькою. Через брак даних комісія рекомендує використання цієї додаткової терапії лише для лікування ожиріння в РКД [5].

## ВИСНОВКИ

Ефективні фармакологічні заходи для лікування ожиріння історично було важко розробити та застосовувати. Це зумовлено як поведінковими, так і біологічними чинниками, які нелегко відокремити один від одного. Фізіологічно метаболічна адаптація у відповідь на дефіцит енергії і зниження маси тіла захищають від тривалої втрати жирової маси. У ЦНС є надлишкові шляхи, які, можливо, спричиняють стан анаболічної та орексигенної активності. Отже, розробці ефективних фармацевтичних засобів перешкоджають сильний нейробіологічний захист і несприятливі побічні ефекти. Для найкращих доступних методів лікування ЗВМТ (додатково до втручання у спосіб життя) у середньому становить 15 %. Хоча ці результати є досить вражаючими, невідповідність очікуванням пацієнтів результатів втрати маси тіла є серйозною проблемою. На думку деяких авторів, пацієнти можуть вважати успіхом, лише якщо величина втрати їх маси тіла наближається до результатів бариатричної хірургії. Таким чином, лікарям, які виписують рецепти, потрібно не лише усвідомлювати це, а й бути готовими належним чином консультувати пацієнтів, щоб підтримувати прихильність до різних методів лікування, зокрема до фармакотерапії.

Оскільки ожиріння є як хворобою, так і чинником ризику інших хронічних захворювань, надзвичайно важливо продовжувати оцінювати ефекти втрати маси тіла за допомогою фармакотерапії на такі важливі наслідки ожиріння, як серцево-судинні події, неалкогольна жирова хвороба печінки, смертність і захворюваність на рак, а також відповідь на лікування. Окрім рекомендованих ефективних ЛППО для тривалого застосування, якими вважають семаглутид (Вегові) у дозі 2,4 мг, ліраглутид (Саксенда) у дозі 3,0 мг, фентермін/топірамаат (Ксимія) у дозі 7,5 мг/46 мг та налтрексон/бупропіон (Контрейв)



у дозі 8/90 мг, вивчаються й інші нові препарати. Так, тирзепатид, новий коагоніст ГПП-1 і глюкозозалежних інсулінотропних поліпептидних рецепторів, був нещодавно схвалений FDA для лікування ЦД 2 типу із середнім результатом втрати маси тіла на 5,5 кг (більше ніж при лікуванні семаглутидом протягом 40 тиж у пацієнтів із ЦД 2 типу) [31]. Хоча він ще не схвалений для лікування ожиріння, клінічне випробування третьої фази у пацієнтів без ЦД 2 типу дози 15 мг на тиждень продемонструвало середню втрату маси тіла на 21 % від вихідного рівня, а у близько 40 % суб'єктів — 25 % ЗВМТ через 72 тиж лікування [32].

Таким чином, останні клінічні рекомендації АГА, що ґрунтуються на серйозних доказах ефективності доступних нині ЛППО, потенційно можуть допомогти мільйонам осіб з ожирінням та його ускладненнями. Щоб залишатися корисними, їх слід регулярно оновлювати в міру накопичення нових даних. Необхідність оновлення буде визначено не пізніше літа 2025 р. і, якщо це доцільно, буде забезпечено швидке оновлення рекомендацій з новими доказами без дублювання або створення нової комплексної настанови.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ellison-Barnes A, Johnson S, Gudzone K. Trends in obesity prevalence among adults aged 18 through 25 years, 1976-2018. *JAMA*. 2021 Nov 23;326(20):2073-4. doi: 10.1001/jama.2021.16685. PMID: 34812876; PMCID: PMC8611474.
2. Cunningham SA, Hardy ST, Jones R, Ng C, Kramer MR, Narayan KMV. Changes in the incidence of childhood obesity. *Pediatrics*. 2022 Aug 1;150(2):e2021053708. doi: 10.1542/peds.2021-053708. PMID: 35789417; PMCID: PMC9879733.
3. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014; 348. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2646>.
4. Saxon DR, Iwamoto SJ, Mettenbrink CJ, et al. Antiobesity Medication Use in 2.2 Million Adults Across Eight Large Health Care Organizations: 2009-2015. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Dec;27(12):1975-81. doi: 10.1002/oby.22581.
5. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, Harindhanavudhi T, et al.; AGA Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology*. 2022 Nov;163(5):1198-225. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.045. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36273831.
6. Ryan DH, Yockey SR. Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5 %, 10 %, 15 %, and over. *Curr Obes Rep*. 2017 Jun;6(2):187-94. doi: 10.1007/s13679-017-0262-y. PMID: 28455679; PMCID: PMC5497590.
7. Williamson DA, Bray GA, Ryan DH. Is 5 % weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss? *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Dec;23(12):2319-20. doi: 10.1002/oby.21358. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26523739.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1283-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012. Epub 2011 Aug 11.
9. Sultan S, Falck-Ytter Y, Inadomi JM. The AGA institute process for developing clinical practice guidelines part one: grading the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;11(4):329-32. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.001.
10. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, et al.; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1481-6. doi: 10.2337/dc10-2415. Epub 2011 May 18. PMID: 21593294; PMCID: PMC3120182.
11. Singh N, Stewart RAH, Benatar JR. Intensity and duration of lifestyle interventions for long-term weight loss and association with mortality: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*. 2019;9:e029966.
12. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2022 Jan 15;399(10321):259-69. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8. PMID: 34895470.
13. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jun 14;315(22):2424-34. doi: 10.1001/jama.2016.7602. Erratum in: *JAMA*. 2016 Sep 6;316(9):995.
14. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, et al. Selection of antiobesity medications based on phenotypes enhances weight loss: a pragmatic trial in an obesity clinic. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29:662-71.
15. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:342-62.
16. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj* 2020;192:E875–E891.
17. Elangovan A, Shah R, Smith ZL. Pharmacotherapy for obesity-trends using a population level national database. *Obes Surg*. 2021;31:1105-12.
18. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, et al. Obesity pharmacotherapy. *Med Clin North Am* 2018;102:135-48.
19. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:971-84.
20. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for obesity in primary care: the SCALE IBT randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:529-36.
21. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med*. 2021;384:1719-30.
22. Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJ, et al. Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care*. 2014;37:3309-16.
23. 84.US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. *Contrave (naltrexone HCl and bupropion HCl)*. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf). Accessed August 28, 2022.

24. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* (Silver Spring). 2013;21:935-43.
25. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:595-605.
26. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Xenical (orlistat). Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda\\_docs/label/2012/020766s0291bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2012/020766s0291bl.pdf). Accessed August 28, 2022.
27. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al. Comparison of orlistat treatment and placebo in obese type 2 diabetic patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:1971-82.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: US Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:1061-6.
29. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 3:857-65.
30. Greenway FL, Aronne LJ, Raben A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Gelesis 100: a novel nonsystemic oral hydrogel for weight loss. *Obesity* (Silver Spring). 2019;27:205-16.
31. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:503-15.
32. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387:205-16.

## РЕЗЮМЕ

За останні кілька десятиліть поширеність ожиріння у всьому світі різко зросла. Також збільшилася частота ускладнень, пов'язаних з ожирінням (серцево-судинні захворювання, інсульти, цукровий діабет 2 типу, неалкогольний стеатогепатит, обструктивне апное уві сні, остеоартрит і певні види раку (наприклад, колоректальний рак)), що спричиняє високу захворюваність та смертність. Основою тривалого лікування хворих на ожиріння є модифікація способу життя, але для більшості осіб вона має обмежену ефективність. Фармакотерапія, розроблена та затверджена для тривалого управління ожирінням, для досягнення втрати маси тіла ефективніша, хоча у повсякденному житті застосування препаратів проти ожиріння з багатьох причин обмежене. Віддаючи перевагу розробці клінічних настанов для інформування про використання фармакологічної терапії на тривалий термін лікування ожиріння у дорослих, Американська гастроентерологічна асоціація у 2022 р. опублікувала консенсус, в якому розглядаються важливі бажані (переваги)

і небажані (шкода) для пацієнта результати фармакотерапії. До результатів, що мали вирішальне значення для прийняття рішень, віднесено відсоток загальної втрати маси тіла (ЗВМТ), частку пацієнтів, що досягли > 5 %, > 10 % і > 15 % ЗВМТ, припинення лікування через побічні ефекти та серйозні побічні явища. Мінімальною клінічно важливою різницею для ефективності фармакотерапії в лікуванні ожиріння, що відповідала важливим перевагам для пацієнтів, вважали середню різницю 3 % ЗВМТ між додатковою фармакотерапією і лише модифікацією способу життя або абсолютні 5 % ЗВМТ понад вихідний рівень. Достовірність доказів усіх результатів оцінювали за допомогою системи GRADE, в якій докази, отримані з рандомізованих клінічних досліджень, трактували як високу достовірність, а наявність доказів давала впевненість в оцінках ефекту. Для кожного результату докази розподіляли на 4 категорії (високу, помірну, низьку або дуже низьку). Відповідно до підходу GRADE рекомендації позначали як «сильні», коли використовували фразу «ми рекомендуємо», або як «умовні», коли використовували формулювання «ми пропонуємо». Для тривалого використання при ожирінні FDA схвалено чотири препарати: ліраглутид у дозі 3,0 мг/добу, семаглутид у дозі 2,4 мг/тиждень, фентермін-топірамаат ER і нальтрексон-бупропійон ER. Вважають, що вони мають помірний або великий вплив на втрату маси тіла та малу або несуттєву шкоду, тому ці препарати можна тривало використовувати. На жаль, останні три препарати в Україні не зареєстровані.

**Ключові слова:** ожиріння, надлишкова вага, фармакотерапія

## ABSTRACT

### Modern approaches to the management of patients with obesity (according to the materials of the Consensus of the American Gastroenterological Association in 2022)

**S. M. Tkach, V. I. Pankiv, T. Y. Yuzvenko**

*Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv*

Over the past few decades, the prevalence of obesity has increased dramatically worldwide. Obesity-related complications such as cardiovascular disease, stroke, type 2 diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, obstructive sleep apnea, osteoarthritis, and certain

cancers (eg, colorectal cancer) have also increased, contributing to the high incidence and mortality. Lifestyle modification is the mainstay of long-term treatment for obesity, but it has limited effectiveness and durability for most people. Pharmacotherapies developed and approved for the long-term management of obesity are more effective in achieving weight loss, although the daily use of anti-obesity medications is limited for many reasons. Prioritizing the development of clinical guidelines to inform the use of pharmacologic therapy for the long-term treatment of obesity in adults, the American Gastroenterological Association published its consensus in 2022 that addresses the important desired (benefits) and undesired (harms) pharmacotherapy outcomes for patients. Outcomes of critical decision-making included percent of total body weight loss (TBWL), proportion of patients achieving > 5 %, > 10 %, and > 15 % TBWL, discontinuations due to side effects, and serious adverse events. The mean difference of 3 % of TBWL between adjunctive pharmacotherapy and lifestyle modification alone, or an absolute 5 % of TBWL above the baseline, was considered as a minimal clinically important difference in the effectiveness of pharmacotherapy in the treatment of obesity that

corresponded to important benefits for patients. The strength of evidence for all outcomes was assessed using the GRADE system, in which evidence from randomized clinical trials was interpreted as high-certainty, and confidence in the evidence conveyed confidence in the effect estimates. For each outcome, the evidence was divided into 4 categories (high, moderate, low or very low). According to the GRADE approach, recommendations were marked as «strong» when the phrase «we recommend» was used, or «conditional» when the phrase «we suggest» was used. The guideline panel made 9 recommendations and strongly recommended the use of pharmacotherapy in addition to lifestyle intervention in adults with overweight and obesity who have an inadequate response to the lifestyle interventions. Four drugs have been approved by FDA for long-term use in obesity: liraglutide 3.0 mg/day, semaglutide 2.4 mg/week, phentermine-topiramate ER, and naltrexone-bupropion ER. They are considered to have moderate to significant effects on weight loss and little or no harm, so these drugs have a positive balance in favor of their long-term use. Unfortunately, the last three drugs are not registered in Ukraine.

**Keywords:** obesity, overweight, pharmacotherapy.

*Received* • Отримано 21/12/2022  
*Peer-reviewed* • Рецензовано 26/01/2023  
*Accepted* • Прийнято до друку 22/02/2023