

УДК 616-056.52-085.272.3/4"312"

DOI: <https://doi.org/10.22141/2306-2436.12.2.2023.305>Ткаченко В. І.^{1,2}, Багро Т. О.¹¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна²Міжнародна громадська організація «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», м. Київ, Україна

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ З ПАЦІЄНТОРІЄНТОВАНИМ ПІДХОДОМ

Резюме. Актуальність. Ожиріння зростає кожного року, погіршує прогноз щодо здоров'я населення, розвитку неінфекційних захворювань та їх ускладнень, інвалідизації та смертності, має негативні соціо-економічні наслідки. Серед ефективних методів лікування ожиріння відомі різні підходи дієтотерапії, психотерапевтичні методики, застосування деяких медикаментозних засобів і хірургічних втручань, але складний патогенез ожиріння зумовлює пошук доказової бази щодо більшого спектру терапевтичних підходів. **Мета** – провести системний аналіз літератури та проаналізувати сучасні підходи доказової медицини щодо комплексного лікування ожиріння з пацієнторієнтованим підходом. **Матеріали та методи.** Системний огляд літературних джерел у проблематиці ожиріння щодо його патогенетичних аспектів за ключовими словами: *obesity, overweight, guidelines, standards, protocols of care, treatment, evidence based medicine* за період 2012 – 2023 рр. у базах даних PubMed та Cochrane. Для аналізу застосовували бібліосемантичний метод та метод системного аналізу. **Результати.** Для системного аналізу було відібрано 76 джерел літератури серед знайдених публікацій у PubMed та Cochrane, які найбільш відповідали ключовим словам та поставленій меті дослідження. Опрацьовано 15 міжнародних і національних керівництв щодо лікування ожиріння. Встановлено, що основними принципами лікування ожиріння є застосування пацієнт-орієнтованого комплексного підходу з тривалим наглядом та впровадженням необхідних змін до способу життя, дієтичних звичок, фізичної активності шляхом мотиваційного консультування в комбінації з медикаментозними засобами для зменшення ваги на, близько, 5-10 % за 6 місяців. Серед засобів медикаментозного лікування найбільшу ефективність мають препарати центрального механізму дії: сибутрамін, ліраглутид, семаглутид, налтрексон/ бупропіон, фентермін, фентермін/ топірамат, лоркасерин. Перспективним у лікуванні ожиріння в майбутньому може стати армодафініл, через його вплив на серотонінергічну систему, особливо в комплексному пацієнторієнтованому лікуванні пацієнтів з ожирінням, які мають порушення сну і неспання. В Україні нині зареєстровані та рекомендовані для лікування ожиріння лише орлістат та ліраглутид. **Висновки.** Визначені на сьогодні етіо-патогенетичні механізми розвитку ожиріння свідчать про мультидисциплінарність даної проблеми і необхідність залучення команди спеціалістів для тривалого нагляду та підбору пацієнторієнтованого комплексного лікування.

Ключові слова: ожиріння; сучасні рекомендації; комплексне лікування; медикаментозне лікування; пацієнторієнтований підхід

Вступ

Згідно з даними ВООЗ, у світі нараховується близько 1,1 млрд дорослих людей з надмірною вагою [1], серед яких 30 % мають ожиріння (16,8 % - жінки, 14,9 % - чоловіки) [2]. У більшості розвинених країнах Європи на ожиріння стражають від 15 до 25 % дорослого населення [3, 4]. В Україні, за даними репрезентативного дослідження STEPS (2019), проведеного ВООЗ, встановлено, що 59 % дорослого населення мають надмірну вагу, серед них 24,8 % стражають на ожиріння [5].

Останнім часом прослідковується значна тенденція до росту цієї патології у дітей та підлітків у країнах Європи: 15 % - ожиріння, 25 % - надмірна вага. Надмірна вага в дитинстві є предиктором ожиріння в зрілому віці: 50 % дітей, що мали ожиріння в 6 років, мають ожиріння в дорослому віці, а у підлітків ця вірогідність збільшується до 80 % [3, 4]. В Україні зареєстровано 18-20 тисяч нових випадків ожиріння серед дітей та підлітків [6].

Прогнозується зростання поширення ожиріння до 2025 року серед чоловіків на 40 %, а жінок на 50 % [7,

© «Здоров'я суспільства» / «Health of Society» («Zdorov'a suspil'stva»), 2023

© Видавці Міжнародна громадська організація «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», Заславський О.Ю. / Publishers International Public Organization "International Association "Health of Society", Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Ткаченко Вікторія Іванівна, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: wtk@ukr.net
For correspondence: Victoria Tkachenko, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 9, Dorogozhytska Str., Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: wtk@ukr.net

8]. Поширеність патології сягає масштабів пандемії [9], що призвело до необхідності створення Всесвітньої Федерації ожиріння (World Obesity Federation (WOF) у 2014 році, що має своє коріння в Асоціації ожиріння (1967 рік) [10]. Сьогодні WOF спільно з ВООЗ трактують «ожиріння» як «хронічне рецидивуюче захворювання» [11], яке значно зменшує тривалість життя, до 15 років, при значних ступенях та від 3 до 5 років — при помірному надлишку ваги.

Ожиріння і надмірна вага є фактором ризику багатьох неінфекційних захворювань (серцево-судинної патології, онкозахворювань, діабету, захворювань органів дихання, метаболічних порушень тощо), які є основними причинами смертності населення у всьому світі. Практично, у двох з трьох випадків смерть людини настає від захворювань, що пов'язані з порушенням ліпідного обміну та ожирінням [12]. Люди з ожирінням частіше відвідують лікарів, також витрати на їх лікування значно вищі, ніж у пацієнтів без цього фактору ризику, спричиняючи значний соціоекономічний негативний ефект. Лише прямі витрати перевищують на 30 %, а при наявності захворювань, що асоціюються з ожирінням — на 65-113 % [13, 14].

З приведених даних випливає, що проблема ожиріння має глобальні масштаби. Ожиріння зростає кожного року, погіршує прогноз щодо здоров'я населення, розвитку неінфекційних захворювань та їх ускладнень, інвалідизації та смертності, має негативні соціо-економічні наслідки. Визначені на сьогодні етіо-патогенетичні механізми розвитку ожиріння свідчать про мультидисциплінарність даної проблеми і необхідність залучення команди спеціалістів і тривалого пацієнто-орієнтованого нагляду з метою ефективного його лікування. Серед ефективних методів лікування відомі різні підходи дієтотерапії, психотерапевтичні методики, застосування деяких медикаментозних засобів і хірургічних втручань, але складний патогенез ожиріння зумовлює пошук доказової бази щодо більшого спектру терапевтичних підходів.

Мета — провести системний аналіз літератури та проаналізувати сучасні підходи доказової медицини щодо комплексного лікування ожиріння з пацієнторієнтованим підходом.

Матеріали та методи

Здійснено системний огляд літературних джерел в проблематиці ожиріння щодо його патогенетичних аспектів за ключовими словами: obesity, overweight, guidelines, standarts, protocols of care, treatment, evidence based medicine, patient-centred approach за період 2012 - 2023 рр. Пошук здійснювали здебільшого у базах даних PubMed та Cochrane. Для аналізу застосовували бібліосемантичний метод та метод системного аналізу.

Результати та обговорення

Для системного аналізу було відібрано 76 джерел літератури серед знайдених публікацій в PubMed та Cochrane, які найбільш відповідали ключовим словам та поставленій меті дослідження. Опрацьовано 15 між-

народних і національних керівництв щодо лікування ожиріння [15-29].

Встановлено, що основними принципами лікування ожиріння є [15]:

- пацієнт-орієнтований підхід — це надання послуг пацієнту з тим рівнем індивідуалізації, що відповідає його персональним потребам та ризикам, планування допомоги із залученням пацієнта у процес прийняття рішення, раціональна організація діяльності надавачів, існування механізмів управління та оптимізації з метою забезпечення найкращих результатів [30];

- використання доступних та ефективних методів для боротьби з ожирінням;

- визначення реалістичних цілей для схуднення, зменшення ваги на, близько, 5-10 %; позитивний вплив на прогноз життя має зниження маси тіла — при втраті маси на 5 %-10 % за 6 міс ризик виникнення цукрового діабету та інших неінфекційних захворювань знижується на 44% [15, 16, 31, 32];

- використання методів мотиваційного інтерв'ю для сприяння змінам у способі життя;

- налаштування пацієнтів на впровадження необхідних змін у свої дієтичні звички та режим фізичної активності;

- тривала підтримка та допомога пацієнтам.

Значна кількість асоціацій, таких як World Health Organization (WHO), World Obesity Federation (WFO), Obesity Canada, Obesity Medicine Association (OMA), Obesity Action Coalition (OAC), European Association for the Study of Obesity (EASO), Obesity Policy Engagement Network (OPEN), European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), The Obesity Society (TOS), American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) розглядають та пропонують новітні методики лікування ожиріння, однак, "базова" терапія ґрунтується на модифікації способу життя, у більшості рекомендацій складає єдину методику: зниження споживання енергії та збільшення її витрати («їсти менше, рухатися більше») [15, 16, 33, 34]; зниження споживання енергії на 500-1000 ккал на добу сприяє зниженню маси тіла на 0,5-1 кг за тиждень, усунення гіподинамії у пацієнтів з забезпеченням мінімального фізичного навантаження 10 000 кроків за добу також сприяє покращенню прогнозів пацієнта [15, 21]. Для досягнення таких цілей виникає потреба командної роботи з пацієнторієнтованим підходом, де ступінь індивідуалізації відповідає персональним ризикам та потребам пацієнта, з його залученням до процесу обрання стратегії лікування та формування нових гнучких життєвих звичок шляхом використання мотиваційного консультивання [15, 16, 17, 18, 35, 36].

Тривалий час у медицині запроваджуються та удосконалюються психотерапевтичні методики, які дозволяють допомогти пацієнту змінити деструктивні поведінкові звички, серед яких техніка BATHE, FRAMES, модель 5A^s, the Stages of Change (Транстеоретична модель).

Техніка BATHE — це короткий психотерапевтичний метод, який стосується найбільш тривожної проблеми

пацієнта з акцентом на спонукання самостійного її вирішення [37]. У 1983 році В. Міллер та С. Роллік розробили концепцію мотиваційного консультування на основі досвіду лікування алкоголізму, який визначали як клієнт-центрований підхід у консультуванні, спрямований на підготовку клієнта до змін шляхом виявлення та подолання його амбівалентності та посилення мотивації, прихильності людини до змін [38].

Також відомі методики мотиваційного інтерв'ю з використанням ступеневих керівництв до змін FRAMES (Feedback, Responsibility, Advice, Menu Options, Empathy, and Self-Efficacy) [39] та the Stages of Change (Транстеоретична модель) розроблена Prochaska та DiClemente наприкінці 1970-х років, що розвинулася завдяки дослідженням досвіду курців (Precontemplation, Contemplation, Preparation (Determination), Action, Maintenance, Termination) [40, 41].

Система "5 А", також створювалася як методика зміни поведінки людей, що палять [42]. Вона є моделлю для застосування лікарями первинної ланки для сприяння змін поведінки пацієнтів та найкраще адаптована для пацієнтів з ожирінням [43].

Канадська мережа боротьби з ожирінням, Obesity Canada, розробила настанову з клінічної практики, в якій включено підхід до лікування ожиріння в умовах первинної медичної допомоги з застосуванням системи "5 А", що дозволяє розділити процес лікування на етапи. Вона включає 5 кроків: 1 – "Ask", де лікар має запитати дозволу обговорити вагу та дослідити готовність пацієнта до змін, визнати, що ожиріння є хронічним захворюванням; 2 – "Assess" – проведення оцінки ризиків, що пов'язані з ожирінням, «основні причини» ожиріння та перешкоди, що заважають лікуванню; 3 – "Advise" – надання порад щодо зниження ризиків для здоров'я та варіанти лікування; 4 – "Agree" – узгодження результатів для здоров'я та поведінкових цілей; 5 – "Assist" – допомога віднайти доступні відповідні ресурси для забезпечення цілі [16]. Усі етапи мають бути пропрацьовані при кожному візиті пацієнта. Для працюючих пацієнтів досить важливим є врахування їх особливостей життя у процесі лікування, адже без наявних ускладнень ця група пацієнтів досить рідко самостійно звертається за допомогою, що повинні враховувати лікарі первинної ланки. Крім того, ефективність пацієнторієнтованого підходу під час мотиваційного консультування, який враховував би особливості робочого графіку, порушень сну, психоемоційного стану під час мотиваційного консультування пацієнтів з ожирінням щодо корекції способу життя, залишається мало вивченим.

Розглядаючи масштаби пандемії ожиріння, дослідники та лікарі всього світу активно шукають нові ефективні, доступні та безпечні методи лікування. Хоча модифікація образу життя пацієнтів є ключовим чинником, але іноді вона не досить успішна за допомогою лише мотиваційного консультування. Таким чином, рекомендації організацій з лікування ожиріння включають також використання медикаментозних засобів.

Більшість міжнародних керівництв [15, 16, 18, 21, 23, 27, 34, 36] вказують на найбільшу ефективність препаратів центрального механізму дії: сибутрамін, ліраглутид, семаглутид, налтрексон/бупропіон, фентермін, фентермін/топірамат, лоркасерин.

Сибутрамін – інгібітор зворотнього захоплення серотоніну, норадреналіну та допаміну, чим пришвидшує відчуття насичення, знижуючи кількість спожитої їжі та збільшує енерговитрати організму. Взаємодіючи з рецепторами серотоніну 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, рецепторами норадреналіну α_1 , β_2 , дофамінергічними рецепторами (D₂), він сприяє пришвидженню виникненню відчуття насичення. Вплив на ЦНС забезпечує контроль харчової поведінки [44]. При його застосуванні обов'язковим є контроль АТ та пульсу кожні 2 тижні, за умови їх приросту на 10 одиниць виміру, препарат відміняють [45, 46]. Однак, в Україні, як і в більшості країн світу, застосування сибутраміну не входить до рекомендацій лікування ожиріння у зв'язку з виявленням небажаних ефектів. Наказом МОЗ України №334 від 15.04.2010 року з урахуванням рішення Європейського агентства лікарських засобів (ЕМЕА) від 21.01.2010 (регулюючий документ ЕМЕА/39408/2010) препарати, що містять сибутрамін заборонено в Україні, у зв'язку з перевагою побічних явищ над позитивними ефектами [47], постановою КМУ від 31.05.2010 року № 373 «Про внесення змін до Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» його було включено до списку психотропних речовин, обіг яких обмежено.

Ліраглутид – серед всіх препаратів лікування ожиріння є лідером, це аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1, що є стійким до дипептидилпептидази-4, через вплив на центральні проопіомеланокортинові CART-нейрони гіпоталамуса, чим пригнічує відчуття голоду, а також має додатковий патогенетичний ефект через периферичну дію на шлунок, а саме – гальмує його спорожнення, стимулює секрецію інсуліну при підвищенні глікемії. В Україні зареєстрований для лікування ожиріння з 2021 р. [22, 48, 49, 50], та рекомендований до застосування клінічною настановою та стандартами надання медичної допомоги «Ожиріння у дорослих» в Україні (наказ МОЗ України №427 від 03.03.2023) [15, 22].

Семаглутид – також є аналогом ГПП-1 з 94 % гомологічністю до ГПП-1 людини. Його дія полягає в селективному зв'язку та активації рецепторів ГПП-1, що є мішенню для нативного ГПП-1 [15], що у свою чергу призводить до зниження апетиту та зменшення споживання їжі. Крім того, семаглутид знижує потяг до їжі з високим вмістом жирів та знижує рівні систолічного тиску, ліпідів, зменшення рівня запалення, пригнічує розвиток атеросклерозу [15]. Семаглутид рекомендовано для лікування пацієнтів з ожирінням Канадськими клінічними рекомендаціями щодо ожиріння для дорослих у дозі 2,4 мг 1 раз на тиждень [15]. Препарат семаглутиду зареєстровано в Україні (реєстраційне посвідчення UA/19176/01/01, наказ МОЗ України №166 від 26.01.2022р.) [51], однак, він не входить до клінічної настанови та стандартів надання медичної допомоги

«Ожиріння у дорослих» в Україні (наказ МОЗ України №427 від 03.03.2023) [22].

Налтрексон (8 мг)/бупропіон (90мг) — був схвалений в ЄС для лікування ожиріння, однак в Україні не зареєстрований [15]. Налтрексон — це антагоніст опіоїдів, має мінімальний ефект на втрату ваги самостійно. Його було схвалено FDA для лікування опіїдної залежності в 1984 році та розладів, пов'язаних з вживанням алкоголю, в 1994 році. Вважається, що налтрексон блокує гальмівний вплив опіїдних рецепторів, активований β-ендорфіном, що виділяється в гіпоталамусі, що стимулює голодування, таким чином дозволяючи гальмівним ефектам α-меланоцитостимулюючого гормону (α-MSH) зменшити споживання їжі [52].

Бупропіон — інгібітор зворотного захоплення дофаміну та норадреналіну, який у 1989 році було схвалено FDA як антидепресант та в 1997 році як засіб для припинення куріння. Комбінована терапія ожиріння налтрексон/бупропіон, схвалена наприкінці 2014 року FDA для контролю ваги, яка увійшла в рекомендації США «VA/DoD clinical practice guideline for the management of adult overweight and obesity» [29, 53]. Застосування бупропіону в монотерапії вважається недоцільним [29]. Разом вони впливають на 2 окремі ділянки мозку, які беруть участь у регуляції споживання їжі. В однорічному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні при використанні дози 32/360 мг/день відмічалось зниження маси тіла 3,3 % - 4,8 %, при вирахуванні плацебо, до того ж не відмічалось зменшення артеріального тиску чи ліпідів. Нудота, підвищення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску — дуже часті побічні ефекти терапії [54]. В Україні бупропіон для лікування ожиріння не зареєстрований, лише як засіб для припинення куріння, його додатковий ефект щодо зниження споживання їжі можна застосовувати при пацієнторієнтованому комплексному лікуванні ожиріння у курців [15].

Фентермін є симпатоміметичним аміном з анорексигенною активністю та найпоширенішим засобом лікування ожиріння в США. У двох 12-тижневих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, що проводились у Кореї, фентермін у дозі 30 мг/день призвів до зниження маси пацієнтів на >6 %, порівняно з плацебо. У 28-тижневому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в США, фентермін у дозі 15 мг/день показав ефект втрати ваги на 4,4 %, за відрахуванням ефекту плацебо. Поширеними побічними ефектами фентерміну та інших препаратів цього класу є сухість у роті, запор і безсоння. В Україні фентермін не зареєстрований [51].

Фентермін/топірамат є першою комбінованою терапією, схваленою в США для лікування ожиріння у 2012 році. За 1 рік відзначалась втрата ваги на 8,6 % - 9,3 %, з виключенням ефекту плацебо, при дозі 15/92 мг у двох великих рандомізованих контрольованих випробуваннях. Однак, топірамат, протиепілептичний препарат, несе тератогенний ризик ротових щілин; тому перед початком і щомісяця після цього жінкам дітородного віку необхідний негативний тест на

вагітність. Парестезія є найпоширенішим побічним ефектом такої комбінації особливо спочатком терапії [54]. Дана комбінація в Україні не зареєстрована [51].

Лоркасерин є селективним агоністом рецептора серотоніну (5-гідрокситриптаміну-5-HT_{2C}), що був схвалений FDA у 2012 році для довгострокового лікування ожиріння. Він знижує апетит і підвищує насичення шляхом зв'язування з рецепторами 5HT_{2C} на анорексигенних нейронах проопіомеланокортину (ПОМС) у гіпоталамусі. Через селективний агонізм рецептора серотоніну 2C лоркасерин був розроблений для уникнення серцевих клапанних ефектів, опосередкованих через рецептор 5HT_{2B} [55]. У трьох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях лікування лоркасерином досягало втрати ваги 3,0 %-3,6 % за 1 рік, за відрахуванням ефекту плацебо. При продовженні його застосування протягом другого року майже половина втраченої ваги була відновлена. Загалом, лоркасерин добре переноситься, але його ефективність незначна [54]. В Україні — не зареєстрований [51].

Препарат периферіної дії орлістат є напівсинтетичним похідним ліпстатину, потужним селективним інгібітором панкреатичної ліпази тривалої дії, що пригнічує перехід харчових ТГ до вільних жирних кислот, які здатні всмоктуватись, і як наслідок, близько 30 % уживаних ТГ екскретується, головним чином із калом, що спричиняє дефіцит калорій. Рекомендована доза становить 120 мг 3 рази на добу під час прийому їжі чи впродовж 1 години після. Середнє зниження МТ при відрахуванні ефекту плацебо - 2,9 % через 1 рік після початку терапії. Побічні явища, що спостерігались, включали значні шлунковокишкові ефекти, такі як жирні випорожнення, флатуленція з виділенням калу, імперативні позиви до дефекації, збільшення дефекації, жирові плями на нижній білизні, зменшення всмоктування жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К [56-58]. В Україні орлістат зареєстрований і рекомендований до застосування при ожирінні клінічною настановою та стандартами надання медичної допомоги «Ожиріння у дорослих» в Україні (наказ МОЗ України № 427 від 03.03.2023) і настановою 00500 DUODECIM [15, 22].

Враховуючи отримані останнім часом патогенетичні взаємозв'язки розвитку ожиріння з порушенням циркадних ритмів, сну/неспанья, рівнем серотоніну, мелатоніну [60-70], цікавим у майбутньому може стати препарат, рекомендований клінічними практичними рекомендаціями American Academy of Sleep Medicine та FDA для лікування порушень сну, такий як армодафініл [70].

Армодафініл (2-[R-(diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide) — це пероральний препарат центральної дії, R-анантіомер рацемічного модафінілу, що стимулює неспанья, і відрізняється від стимуляторів нервової системи — має селективну дію на передачу катехоламінових сигналів через дофамінергічні, серотонінергічні та норадреналінергічні рецептори. Армодафініл здатен стимулювати секрецію гіпокретину (Орексин А та Орексин В) гіпоталамусом, який у свою чергу

стимулює вивільнення дофаміна та норадергаліну, що сприяють неспанню. При пероральному застосуванні армодафінілу в дозі 150 мг, він легко адсорбується, досягаючи максимальної концентрації у плазмі $5,44 \pm 1,64$ мг/мл через 2 год, при щоденному застосуванні досягає стійкого стану через 7 днів. Швидкість всмоктування препарату сповільнюється на 2-4 год при застосуванні його після їжі, хоча, біодоступність не залежить від прийому їжі. Метаболізм армодафінілу здійснюється шляхом гідролізу амідів з утворенням сульфона, через ферментний шлях цитохрому P450 (CYP) 3A4/5, він помірно пригнічує активність CYP2C19 і ліків, що метаболізуються за допомогою цього ферменту (діазепам). Період напіввиведення є монофазним процесом, що складає 15 годин, що відрізняє його від модафінілу, та забезпечує тривалий ефект неспання. Препарат рекомендований для лікування таких порушень сну, як порушення сну при позмінній роботі, надмірній сонливості [70]. Ряд клінічних досліджень ефективності та безпеки застосування армодафінілу визначили його додатковий ефект на зниження маси тіла [71], що пояснюється його впливом на серотонінергічну систему та гіпокретини в центрах сну/бадьорості, голоду та насичення в гіпоталамусі [72-76]. У зв'язку з цим армодафініл може бути розглянутий як препарат вибору в комплексному пацієнторієнтованому лікуванні пацієнтів з ожирінням, які мають порушення сну і неспання.

Отже, більшість методик та засобів, які рекомендуються до застосування при лікуванні ожиріння, є патогенетично обґрунтованими, та найбільшу ефективність показують лікарські засоби, що мають центральні механізми впливу на гіпоталамус та опосередковуються серотонінергічною системою, що провокує науковців до дослідження та виявлення таких лікарських засобів, що мали б найменше побічних явищ, достатню ефективність та доступність для пацієнта.

Висновки

Основними принципами лікування ожиріння є застосування пацієнт-орієнтованого комплексного підходу з тривалим наглядом та впровадженням необхідних змін до способу життя, дієтичних звичок, фізичної активності шляхом мотиваційного консультування в комбінації з медикантозними засобами для зменшення ваги на близько 5-10 % за 6 місяців. Серед засобів медикаментозного лікування найбільшу ефективність мають препарати центрального механізму дії: сибутрамін, ліраглутид, семаглутид, налтрексон/ бупропіон, фен-термін, фентермін/топірамаат, лоркасерин. Перспективним у лікуванні ожиріння в майбутньому може стати армодафініл через його вплив на серотонінергічну систему, особливо в комплексному пацієнторієнтованому лікуванні пацієнтів з ожирінням, які мають порушення сну і неспання. В Україні нині зареєстровані та рекомендовані для лікування ожиріння лише орлістат та ліраглутид. Визначені на сьогодні етіо-патогенетичні механізми розвитку ожиріння свідчать про мультидисциплінарність даної проблеми і необхідність залучення

команди спеціалістів для тривалого нагляду та підбору пацієнторієнтованого комплексного лікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Власенко М. В. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія XXI століття: сучасний підхід до проблеми. *Український терапевтичний журнал*. 2011; 2:50–55.
2. Травникова Н. Ю., Ковалькова Н. А., Воевода М. И. Абдоминальное ожирение, метаболический синдром и нарушение функции внешнего дыхания. // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2015;35(5):41–46.
3. Мкртумян А. М. Актуальные проблемы консервативного лечения ожирения. МС. 2010; 7:8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-konservativnogo-lecheniya-ozhireniya>.
4. Родионова Т. И., Тенаева А. И. Ожирение – глобальная проблема современного общества // *Фундаментальные исследования*. – 2012;12(1):132–136.
5. World Health Organization. Regional Office for Europe. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336642> (accessed 30 Dec 2022)
6. Огієнко В. П. Статистичні дані по поширенню ожиріння в Україні і світі загалом. – [Електронний ресурс]. Доступно: <http://medstat.gov.ua/ukr>
7. Богачева Е. В. Ожирение как социальная проблема. // *Первый Волгоградский*. –2006; 5:12–13.
8. Пасієшвілі Т. М., Железнякова Н. М. Емоційно-особистісна складова та якість життя хворих на бронхіальну астму з супутнім ожирінням. // *Семейная медицина*. – 2015;3(59):208–210. – ISSN 230715112
9. Мельник О. Б., Федів О. І. Якість життя хворих на бронхіальну астму, поєднану з ожирінням, з урахуванням виявлення поліморфізму RS9939609 гена FTO і RS324011 гена STAT6. // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2017;13(6): – doi: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112884
10. The World Obesity Federation. History. [Internet]. – 2023. [cited 2023 Sept 5]. – Available from: <http://www.worldobesity.org/about/about-us/history>.
11. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715–723. doi:10.1111/obr.12551
12. Ashwell M. The health of the nation target for obesity. *Int. J. Obes*. 1994;18:837–840.
13. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: A systematic review of the direct costs of obesity. *Obesity reviews*. 2011 12, 2: 131–41. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00712.x
14. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al on behalf of the ESSE-RF study workteam. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):123–130. Available from: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>

15. Настанова 00500. Лікування ожиріння [Електронний ресурс]. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM MedicalPublications, Ltd. 2017 [цитовано 2023 Вер 5]. Доступно: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3336>.
16. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ. 2020;192(31):E875-E891. doi:10.1503/cmaj.191707
17. Настанова 01142. Роль мотиваційного інтерв'ю у лікуванні та модифікації способу життя [Електронний ресурс]. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM MedicalPublications, Ltd. 2017 [цитовано 2023 Вер 5]. Доступно: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3853>
18. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults [published correction appears in Obes Facts. 2016;9(1):64]. Obes Facts. 2015;8(6):402-424. doi:10.1159/000442721
19. Настанова 00499. Оцінка пацієнта з ожирінням [Електронний ресурс]. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM MedicalPublications, Ltd. 2017 [цитовано 2023 Вер 5]. Доступно: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3335>
20. Настанова 01025. Баріатрична хірургія (хірургічне лікування ожиріння). [Електронний ресурс]. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM MedicalPublications, Ltd. 2017 [цитовано 2023 Вер 5]. Доступно: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3748>
21. North American Association for the Study of Obesity National Heart Lung and Blood Institute National Institutes of Health (U.S.) NHLBI Obesity Education Initiative. The Practical Guide : Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda Md: National Institutes of Health National Heart Lung and Blood Institute NHLBI Obesity Education Initiative North American Association for the Study of Obesity [Internet]. 2000 Oct [cited 2023 Sept 5];3. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf
22. National clinical evidence based guideline «Obesity in adults» [serial online] 2023 March [cited 2023 Sept 05]. Available from URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/ozhyrinnya-udoroslyh/>
23. World Health Organization. SPECIAL ISSUE: INTERVENTIONS FOR THE TREATMENT OF PERSONS WITH OBESITY. [Internet]. 17 May 2022 [cited 2023 Sept 5]
24. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JC, Fr hbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. Obes Facts. 2015;8(3):166-174. doi:10.1159/000430801
25. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obes Facts. 2013;6(5):449-468. doi:10.1159/000355480
26. Lissner L, Visscher TL, Rissanen A, Heitmann BL; Prevention and Public Health Task Force of European Association for the Study of Obesity. Monitoring the obesity epidemic into the 21st century--weighing the evidence. Obes Facts. 2013;6(6):561-565. doi:10.1159/000357539
27. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: identification, assessment and management. [serial online] Published: 27 November 2014 [cited 2023 Sept 05]. Available from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>
28. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity prevention. [serial online] Published: 13 December 2006 [cited 2023 Sept 05]. Available from URL: www.nice.org.uk/guidance/cg43
29. Department of Veterans Affairs Department of Defense QUALIFYING STATEMENTS. VA/DoD clinical practice guideline for the management of adult overweight and obesity. [serial online] Published: Version 3.0 — 2020 Based on evidence reviewed through April 2019. [cited 2023 Sept 05]. Available from URL: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/obesity/VADoDObesityCPGFinal5087242020.pdf>
30. Баценко Д., Брагінський П., Бучма М. та ін. Як організувати систему надання первинної медичної допомоги на місцевому рівні. Операційне керівництво / Міністерство охорони здоров'я України, Проект USAID «Реформа ВІЛ-послуг у дії», ТОВ «Агентство «Україна». — К., 2018. — 368 с.
31. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. Endocr Rev. 1999;20(6):805-875. doi:10.1210/edrv.20.6.0383.
32. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06 листопада 2014 року. Уніфікований клінічний протокол (первинної, вторинної спеціалізованої) медичної допомоги неалкогольний стеатогепатит. — Київ, 2014. — 28 с.
33. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. ADIPOSITY-BASED CHRONIC DISEASE AS A NEW DIAGNOSTIC TERM: THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT. Endocr Pract [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 21];23(3):372-378. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27967229/> DOI:10.4158/EPI161688.PS.
34. Obesity Canada. First Update to 2020 Adult Clinical Practice Guidelines. 2022 Oct 21 [cited 2023 Feb 21]. Available from: <https://obesitycanada.ca/>.
35. Баценко Д., Брагінський П., Бучма М. та ін. Міністерство охорони здоров'я України, Проект USAID «Реформа ВІЛ-послуг у дії», ТОВ «Агентство «Україна» К. Як організувати систему надання первинної медичної допомоги на місцевому рівні. Операційне керівництво [Internet]. — 2018 [cited 2023 Sept 5]: — 368 с. — Available from: https://medplatforma.com.ua/files/news-medsprava/2523/operaciyne_kerivnytctvo.pdf.
36. Mayer SB, Graybill S, Raffa SD, et al. Synopsis of the 2020 U.S. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Overweight and Obesity. Mil Med. [Internet]. — 2020 [cited 2023 Sept 5];186(9-10):884-896. — Available from: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/obesity/VADoDObesityCPGFinal5087242020.pdf> DOI:10.1093/milmed/usab114.
37. McCulloch J, Ramesar S, Peterson H. Psychotherapy in primary care: the BATHE technique. Am Fam Physician [Internet]. — 1998 [cited 2023 Sept 5];57(9):2131-2134. — Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9606304/> PMID: 9606304.
38. Arkowitz, H., Miller, W. R., & Rollnick, S. Motivational interviewing in the treatment of psychological problems

(2nd ed.). The Guilford Press [Internet]. — 2015 [cited 2023 Sept 5]; 324–342. — Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2015-25192-000>.

39. Hugo K. Motivational Interviewing and Field Instruction: The FRAMES model. *Journal of Marital and Family Therapy* [Internet]. — 2012 April [cited 2023 Sept 5]; 23:203–215. — Available from: <https://fieldeducator.simmons.edu/article/motivational-interviewing-and-field-instruction-the-frames-model/>

40. Hashemzadeh M, Rahimi A, Zare-Farashbandi F, Alavi-Naeini AM, Daei A. Transtheoretical Model of Health Behavioral Change: A Systematic Review. *Iran J Nurs Midwifery Res.* — 2019;24(2):83–90. — doi:10.4103/ijnmr.IJNMR_94_17.

41. Mastellos N, Gunn LH, Felix LM, Car J, Ma-jeed A. Transtheoretical model stages of change for dietary and physical exercise modification in weight loss management for overweight and obese adults. *Cochrane Database Syst Rev.* — 2014;2014(2):CD008066. Published 2014 Feb 5. — doi:10.1002/14651858.CD008066.pub3.

42. Whitlock EP, Orleans CT, Pender N, Allan J. Evaluating primary care behavioral counseling interventions: an evidence-based approach. *Am J Prev Med.* — 2002;22(4):267–284. — doi:10.1016/s0749-3797(02)00415-4.

43. Sherson EA, Yakes Jimenez E, Katalanos N. A review of the use of the 5 A's model for weight loss counselling: differences between physician practice and patient demand. *Fam Pract.* — 2014;31(4):389–398. — doi:10.1093/fampra/cmu020.

44. Romantsova TI. Sibutramine: efficacy and safety of prescribing in routine clinical practice. *Obesity and metabolism.* — 2015;12(3):18–24. (In Russ.)] — doi: 10.14341/omet2015318-24.

45. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Sibutramine — Another Flawed Diet Pill. *N. Engl. J. Med.* — 2010;363(10):972–974. — doi:10.1056/NEJMe1007993.

46. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *N. Engl. J. Med.* — 2010;363(10):905–917. — doi: 10.1056/NEJMoa1003114.

47. МОЗ України. Наказ №334 від 15.04.2010 року. — Available from: <https://www.apteka.ua/article/38120>

48. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int. J. Obes.* — 2011;36(6):843–854. — doi: 10.1038/ijo.2011.158.

49. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В. и соавт. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм. — 2018;15(1):53–70. — doi: 10.14341/OMET2018153-70.

50. FDA. [Internet]. — 2010. — Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022341s000TOC.cfm.

51. МОЗ України. Департамент фармацевтичної діяльності. "Державний реєстр лікарських засобів України". [Інтернет] — Січень 2022. — Доступно: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%EE%E7%E5%EC%EF%B3%EA>.

52. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet.* — 2016 May 7;387(10031):1947–

56. — doi: 10.1016/S0140-6736(16)00271-3. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26868660.

53. FDA [Internet]. — Available from: <https://web.archive.org/web/20170217225439/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm413896.htm>.

54. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* — 2018 Jan 2;71(1):69–84. — doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.011. PMID: 29301630; PMCID: PMC7958889.

55. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am.* — 2018 Jan;102(1):135–148. — doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.010. PMID: 29156182.

56. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *The Lancet.* — 1998;352(9123):167–172. — doi: 10.1016/s0140-6736(97)11509-4.

57. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy.* — 2000;20(3):270–279. — doi:10.1592/phco.20.4.270.34882.

58. Zhou Y-H, Ma X-Q, Wu C et al. Effect of AntiObesity Drug on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE.* — 2012, 7(6): e39062. — doi:10.1371/journal.pone.0039062.

59. Froy O. Circadian rhythms and obesity in mammals. *ISRN Obes* [Internet]. — 2012 Nov 18 [cite 2022 Dec]; 2012:437198. — Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24527263/> DOI: 10.5402/2012/437198.

60. Sridhar GR, Lakshmi G. Sleep, obesity and diabetes: the circadian rhythm. *Advances in diabetes: newer insights.* In: Sridhar GR (Ed), editor. New Delhi: The health Services Publisher; — 2016:196–207. — doi:10.5005/jp/books/12744_16.

61. Sridhar GR, Sanjana NS. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J Diabetes.* — 2016;7(19):515–522. — doi:10.4239/wjd.v7.i19.515.

62. Nonogaki K. Serotonin conflict in sleep-feeding. *Vitam Horm.* — 2012;89:223–239. — doi:10.1016/B978-0-12-394623-2.00012-3.

63. Zhan C, Zhou J, Feng Q, et al. Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively. *J Neurosci.* — 2013;33(8):3624–3632. — doi:10.1523/JNEUROSCI.2742-12.2013.

64. D'Agostino G, Lyons D, Cristiano C, et al. Nucleus of the Solitary Tract Serotonin 5-HT_{2C} Receptors Modulate Food Intake. *Cell Metab.* — 2018;28(4):619–630.e5. — doi:10.1016/j.cmet.2018.07.017.

65. Versteeg RI, Koopman KE, Booij J, et al. Serotonin Transporter Binding in the Diencephalon Is Reduced in Insulin-Resistant Obese Humans. *Neuroendocrinology.* — 2017;105(2):141–149. — doi:10.1159/000450549.

66. Anderberg RH, Richard JE, Eerola K, et al. Glucagon-Like Peptide 1 and Its Analogs Act in the Dorsal Raphe and Modulate Central Serotonin to Reduce Appetite and Body Weight. *Diabetes.* — 2017;66(4):1062–1073. — doi:10.2337/db16-0755.

67. Flores RA, da Silva ES, Ribas AS, et al. Evaluation of food intake and Fos expression in serotonergic neurons of raphe nuclei after intracerebroventricular injection of adrena-

line in free-feeding rats. *Brain Res.* — 2018;1678:153-163. — doi:10.1016/j.brainres.2017.10.021.

68. Namkung J, Kim H, Park S. Peripheral Serotonin: a New Player in Systemic Energy Homeostasis. *Mol Cells.* — 2015;38(12):1023-1028. — doi:10.14348/molcells.2015.0258.

69. Voigt JP, Fink H. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behav Brain Res.* 2015;277:14-31. doi:10.1016/j.bbr.2014.08.065.

70. Maski, Kiran et al. "Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline." *Journal of clinical sleep medicine : JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* — vol. 17,9 (2021): 1881-1893. — doi:10.5664/jcsn.9328.

71. Chapman JL, Cayanan EA, Hoyos CM, et al. Does Armodafinil Improve Driving Task Performance and Weight Loss in Sleep Apnea? A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* — 2018;198(7):941-950. — doi:10.1164/rccm.201712-2439OC.

72. Takenoshita S, Nishino S. Pharmacologic Management of Excessive Daytime Sleepiness. *Sleep Med Clin.* — 2020;15(2):177-194. — doi:10.1016/j.jsmc.2020.02.006.

73. Garnock-Jones KP, Dhillon S, Scott LJ. Armodafinil. *CNS Drugs.* — 2009;23(9):793-803. — doi:10.2165/11203290-000000000-00000.

74. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell.* — 1999;98(4):437-451. — doi:10.1016/s0092-8674(00)81973-x.

75. Salerno M, Villano I, Nicolosi D, et al. Modafinil and orexin system: interactions and medico-legal considerations. *Front Biosci (Landmark Ed).* — 2019;24(3):564-575. Published 2019 Jan 1. — doi:10.2741/4736.

76. Patel V, Sarkar P, Siegel DM, et al. The Antinarcotics Drug Modafinil Reverses Hypoglycemia Unawareness and Normalizes Glucose Sensing of Orexin Neurons in Male Mice. *Diabetes.* — 2023;72(8):1144-1153. — doi:10.2337/db22-0639.

Отримано / Received 14.01.2023

Рецензовано / Revised 02.02.2023

Прийнято до друку / Accepted 05.02.2023 ■

V. I. Tkachenko^{1,2}, T. O. Bagro¹

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²International Public Organization «International Association «Health of Society», Kyiv, Ukraine

MODERN APPROACHES TO THE COMPLEX TREATMENT OF OBESITY WITH A PATIENT-ORIENTED APPROACH

Abstract. Background. Obesity progresses every year, worsens the prognosis for the health of population, non-infectious diseases and their complications, disability and mortality, and has negative socio-economic consequences. The different approaches are known among the effective methods of treatment: diet therapy, psychotherapeutic methods, the use of some medications and surgical interventions, but the complex pathogenesis of obesity requires the search for a wider range of evidence-based therapeutic approaches. The purpose is to conduct a systematic review of the literature and analyze modern evidence-based medicine approaches to the comprehensive treatment of obesity with a patient-oriented approach. **Materials and methods.** Systematic review of literary sources on the problem of obesity with regard to its pathogenetic aspects by key words: obesity, overweight, guidelines, standards, protocols of care, treatment, evidence-based medicine for the period 2012 - 2023 in the PubMed and Cochrane databases. The bibliosemantic method and the system analysis method were used for the analysis. **Results.** The 76 sources of literature were selected for analysis among the publications found in PubMed and Cochrane, which most corresponded to the keywords and the research objective. 15 international and national guidelines

for the treatment of obesity have been developed. It has been established that the main principles of obesity treatment are the use of a patient-oriented complex approach with long-term supervision and the implementation of necessary changes to lifestyle, dietary habits, and physical activity through motivational counseling in combination with medications to reduce weight by about 5-10% in 6 months. Among the pharmaceutical agents, the most effective are drugs with a central mechanism of action: sibutramine, liraglutide, semaglutide, naltrexone/bupropion, phentermine, phentermine/topiramate, lorcaserin. Armodafinil may be a promising drug in the treatment of obesity in the future due to its effect on the serotonergic system, especially in the complex patient-oriented treatment of obese patients with sleep and wakefulness disorders. In Ukraine, only orlistat and liraglutide are currently registered and recommended for the treatment of obesity. **Conclusions.** The complex etiopathogenetic mechanisms of the development of obesity indicate the multidisciplinary of this problem and the need to engage a team of specialists for long-term supervision and selection of patient-oriented complex treatment.

Keywords: obesity; modern guidelines; complex treatment; medications; patient-oriented approach