

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ОЖИРЕНИЕ В 2024: ПОИСК НОВЫХ РЕШЕНИЙ

К.мед.н., доцент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО
Стуликова Е.Л.

К.мед.н., доцент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО
Христуленко А.Л.

Асс. кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО
Кононенко Л.В.

Научно-практическая интернет-конференция
«Избранные вопросы терапии. Посвящена памяти профессора А.И. Дядыка»
Донецк, 07 июня 2024 г.

Актуальность проблемы (1)

Ожирение – неинфекционная эпидемия XXI века с широкой распространенностью среди населения, высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью.

- По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность ожирения в мире за последние 40 лет увеличилась почти в 3 раза. Частота ожирения у детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет возросла с 1% до 7%.
- Большая часть населения мира живет в тех странах, “где избыточная масса тела (МТ) и ожирение убивают больше людей, чем недостаточная МТ”.
- Продолжительность жизни сокращается в среднем на 15 лет у лиц с ожирением по сравнению с таковой у людей с нормальной МТ.

Актуальность проблемы (2)

- Ожирение — прогрессирующее хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания.

Ожирение предопределяет развитие:

44–57% всех случаев СД 2 типа,

- 17–23% ИБС,
- 17% АГ,
- 30% ЖКБ,
- 14% остеоартрита,
- 11% ЗНО.



- Поэтому при лечении ожирения необходимо не только добиваться снижения массы тела, но и корректировать нарушения липидного и углеводного обмена, системы гемостаза, что необходимо учитывать при выборе лекарственных средств.

Голивец Т.П., Дубоносова Д.Г., Ликризон С.В. 2023. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания – проблемные вопросы патогенеза и современные стратегии диагностики и лечения. Актуальные проблемы медицины, 46 (2): 123–143.

АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАЧАЛЬНОГО УРОВНЯ ИНТЕРВЕНЦИИ, КОТОРЫЙ СЛЕДУЕТ ОБСУДИТЬ С ПАЦИЕНТАМИ

ИМТ, кг/м ² *	Окружность талии*		Сопутствующие заболевания
	М <94 Ж <80	М >94 Ж >80	
25,0-29,9	L	L	L±D
30,0-34,9	L	L±D	L±D
35,0-39,9	L±D	L±D	L±D±S
>40	L±D±S	L±D±S	L±D±S

Примечания:

ИМТ – индекс массы тела;

М – мужчины; Ж – женщины;

L – модификация образа жизни (диета + физические нагрузки);

D – медицинские препараты;

S – хирургическое лечение;

* – граничные показатели ИМТ и окружности талии могут отличаться для разных этнических групп.

Лечение ожирения

- Хорошо известно, что подходы к снижению веса изначально основаны на диетических стратегиях и постепенном повышении физической активности.

Наиболее безопасная и эффективная **методика постепенного снижения веса** - 0,5–1,0 кг/неделю за 4–6 месяцев с длительным удержанием результата. Теряется 5–15% от исходной массы, преимущественно за счёт жировой ткани.

- Показанием к фармакотерапии ожирения являются:
 - ❖ увеличение ИМТ >30 кг/м² при отсутствии эффекта от диеты и изменения образа жизни
 - ❖ увеличение ИМТ 27-29,9 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия и гиперинсулинемия,
 - ❖ абдоминальное ожирение с наследственной предрасположенностью к СД 2 типа.
- Однако не все препараты от ожирения одинаково эффективны и безопасны. Некоторые из них могут иметь серьезные побочные эффекты, противопоказания и взаимодействия с другими лекарствами.
- Поэтому выбор препарата от ожирения должен быть сделан с учетом индивидуальных особенностей организма, степени ожирения и наличия сопутствующих заболеваний.

Препараты для лечения ожирения, которые доступны на рынке в 2024 году

- Ингибиторы желудочно-кишечных липаз:
 - орлистат.
- Препараты центрального действия:
 - сибутрамин,
 - бупропион/налтрексон,
 - флуоксетин,
 - топирамат,
 - лирикалин.
- Анорексиканты:
 - фентермин/топиромат,
 - лоркасерин.
- Аналоги глюкагоноподобного пептида-1:
 - лираглутид,
 - семаглутид,
 - тирзепатид,
 - ретатрутид,
 - орфоглипрон.
- Аналоги амилазы:
 - прамлинтид.

Орлистат

- Единственный препарат, получивший беспрекословное одобрение Американской администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA).
- Относится к группе препаратов периферического действия, связываясь с гастроинтестинальной липазой предотвращает всасывание жира из кишечника.
- Блокирует всасывание около 1/3 жиров, поступающих с пищей.
- Улучшает показатели уровня холестерина, сахара и инсулина в крови, что положительно влияет на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.
- В 2-летнем рандомизированном исследовании XENDOS лечение орлистатом по сравнению с плацебо привело к снижению МТ в среднем на 8%.
- При приеме орлистата обязательно назначение жирорастворимых витаминов группы А, D, К и Е с целью профилактики гиповитаминоза.
- Орлистат следует принимать во время еды или не позднее, чем через час после приема пищи. При приеме с тиреоидными препаратами необходим интервал в 4 часа.
- Побочные действия: метеоризм, диарея, желудочные боли и недостаток жирорастворимых витаминов.
- Противопоказания к назначению: беременность, кормление грудью, холестаза и мальабсорбция и аллергия на компоненты препарата. Необходимо помнить, что чем меньше количество жира в потребляемой пище, тем ниже вероятность развития побочных эффектов.
- Может применяться у людей пожилого возраста, а также после бариатрических операций.

Сибутрамин

- Селективно ингибирует обратный захват норэпинефрина и серотонина в синапсах ЦНС, в результате чего увеличивается время нахождения нейромедиаторов в синапсах и, соответственно, время нейротрансмиссии.
- Не вызывает лекарственной зависимости.
- Прием сибутрамина необходимо сочетать с гипокалорийной диетой.
- Несмотря на значительное снижение МТ при назначении сибутрамина, при его применении было отмечено увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Запрещен в Европе и США по результатам исследования SCOUT с 10 744 пациентами старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, т.к. на 16% повысил риск несмертельных инфарктов миокарда и инсульта.

В России исследования «Весна» и «Примавера» на 100 000 пациентов продемонстрировали эффективность и безопасность применения у пациентов, не имеющих противопоказаний.

- С января 2008 г. он входит в список сильнодействующих препаратов, которые отпускаются только по рецепту.
- Побочные действия: сухость во рту, запор, головная боль, бессонница, повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений.
- Противопоказания к назначению: беременность, кормление грудью, ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, аритмия, инсульт, глаукома, гипертиреоз, тяжелая депрессия, нарушение функции печени и почек, аллергия на компоненты препарата.

Бупропион/налтрексон

- Блокирует рецепторы опиоидов (**налтрексон**) и ингибирует обратный захват норадреналина и дофамина (**бупропион**) – нейромедиаторов, которые регулируют аппетит, настроение и энергетику. Благодаря этому снижается чувство голода, увеличивается сытость и повышается расход энергии.
- Комбинация бупропиона и налтрексона используется для лечения больных с ожирением, отказавшихся от курения в 18 странах Восточной Европы и Турции.
- В связи с отсутствием достаточной информации о препарате FDA не рекомендовала его использование для лечения ожирения в США.
- Завершена 2 фаза исследований комбинированной терапии **бупропионом и налтрексоном**. В 56-недельном исследовании применение комбинированного препарата привело к снижению МТ на 6,1-9,3%.
- Побочные эффекты: головные боли, головокружения, запоры, сухость во рту, рвота, бессонница.
- Противопоказания: неконтролируемая АГ, эпилепсия, анорексия, хроническое применение или внезапное прекращение приема опиоидных препаратов, беременность. Не рекомендуется прием с другими антидепрессантами.
- Препарат может взаимодействовать с некоторыми лекарствами, такими как антидепрессанты, антикоагулянты, антибиотики, противосудорожные средства.

Флуоксетин

- Ингибирует обратный захват серотонина – нейромедиатора, который регулирует аппетит, настроение и энергетiku. Благодаря этому флуоксетин снижает чувство голода, увеличивает сытость и повышает расход энергии.
- Улучшает показатели уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы в крови, что положительно влияет на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.
- Препарат эффективен при соблюдении низкокалорийной диеты и умеренной физической активности, при этом средняя потеря веса составляет 3-5% за год.
- Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, запор, головная боль, бессонница, сухость во рту, повышение АД и тахикардия.
- Противопоказания: беременность, кормление грудью, биполярное расстройство, анорексия, булимия, алкоголизм, наркомания, нарушение функции печени и почек, аллергия на компоненты препарата.
- Может взаимодействовать с другими лекарствами.

Топирамат

- Блокирует некоторые ионные каналы и рецепторы, которые регулируют аппетит, сытость и энергетiku. Благодаря этому топирамат снижает чувство голода, увеличивает сытость и повышает расход энергии.
- Препарат улучшает показатели уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы в крови, что положительно влияет на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.
- Эффективен при соблюдении низкокалорийной диеты и умеренной физической активности, при этом средняя потеря веса составляет 5-10% за год.
- Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, запор, головная боль, бессонница, сухость во рту, повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений.
- Противопоказания: беременность, кормление грудью, глаукома, почечные камни, аллергия на компоненты препарата.
- Препарат может взаимодействовать с некоторыми лекарствами, такими как антидепрессанты, антикоагулянты, антибиотики, противосудорожные средства.

Лирикалин

- Связывается с белком альфа-2-дельта, который регулирует аппетит, сытость и энергетическую активность. Благодаря этому лирикалин снижает чувство голода, увеличивает сытость и повышает расход энергии.
- Препарат улучшает показатели уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы в крови, что положительно влияет на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.
- Лирикалин эффективен при соблюдении низкокалорийной диеты и умеренной физической активности, при этом средняя потеря веса составляет 3-7% за год.
- Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, запор, головная боль, бессонница, сухость во рту, сонливость, головокружение, нарушение координации и памяти.
- Противопоказания: беременность, кормление грудью, ангионевротический отек, аллергия на компоненты препарата.
- Препарат может взаимодействовать с некоторыми лекарствами, такими как антидепрессанты, антикоагулянты, антибиотики, противосудорожные средства.

Фентермин

- Центральный симпатомиметический аноректик, оказывающий как адренергическое, так и серотонинергическое действие. Благодаря этому снижается чувство голода, увеличивается сытость и повышается расход энергии.
- Эффективен при соблюдении низкокалорийной диеты и умеренной физической активности, при этом средняя потеря веса составляет 5-15% за 3-6 месяцев.
- Показания: пациенты с ИМТ >30 кг/м² либо пациенты с ИМТ > 27 кг/м², имеющим факторы риска.
- Побочные действия: тахикардия, повышение АД, головная боль, головокружение, сухость во рту, бессонница, раздражительность, запор.
- Противопоказания: легочная гипертензия, пороки сердца, ИБС, АГ, аритмия, гипертиреоз, беременность, кормление грудью и прием алкоголя, инсульте, глаукома, тяжелая депрессия, нарушение функции печени и почек, аллергии на компоненты препарата.

Фентермин/топиромат

- Новый комбинированный препарат
- Эффективность и безопасность его изучались в исследованиях EQUIP, CONQUER, SEQUEL.
- Прием препарата в течение года вызывал снижение МТ на 7,5-9,3%. Первоначально его назначают на 2 недели в дозе 3,75 мг топирамата и 23 мг фентермина, а в дальнейшем дозу увеличивают вдвое на последующие 2 недели.
- Противопоказания: гипертиреоз, прием ингибиторов МАО и беременность.
- Побочные эффекты: нарушение концентрации внимания, гиперестезия, когнитивные нарушения и депрессия. Описаны случаи рождения детей с "волчьей пастью" при приеме препарата во время беременности.
- Следует особо отметить, что во время применения препарата рекомендуется периодический контроль за электролитным обменом, учитывая возможность изменения концентрации натрия и бикарбонатов в крови.

Лоркасерин

- Активирует рецепторы серотонина 5-HT_{2C}, которые регулируют аппетит, сытость и метаболизм.
- Лоркасерин снижает чувство голода, увеличивает сытость и уменьшает калорийность рациона.
- Разрешен к применению в США и Турции с 2013 года, но не зарегистрирован в странах Евросоюза.
- Улучшает показатели уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы в крови, что положительно влияет на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.
- Эффективен при соблюдении низкокалорийной диеты и умеренной физической активности, при этом средняя потеря веса составляет 5-7% за год.
- Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, запор, головная боль, головокружение, бессонница, сухость во рту, гипогликемия и реакция на месте инъекции.
- Противопоказания: беременность, кормление грудью, злокачественные опухоли, врожденный синдром длинного QT, аллергия на компоненты препарата.
- Может взаимодействовать с некоторыми лекарствами.

- Одними из перспективных препаратов для лечения ожирения считают аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1).
- Механизм их действия обусловлен повышением активности рецепторов ГПП-1 в гипоталамусе, что в свою очередь стимулирует выработку инсулина, снижает выработку глюкагона и замедляет опорожнение желудка. Благодаря этому снижается уровень сахара в крови, повышается чувство насыщения и снижается чувство голода.

Лираглутид

- **Лираглутид** – пролонгированный препарат из группы агонистов рецепторов GLP-1 аналогов.
- Препарат первоначально использовался для лечения СД 2 типа.
- В рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных по программе SCALE, лечение лираглутидом в дозе 3 мг/сут в течение 56 недель привело к снижению МТ на 5-8%, а так же к стабилизации контроля гликемии.
- Улучшает показатели уровня холестерина, триглицеридов и кровяного давления, что положительно влияет на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.
- Эффективен при соблюдении низкокалорийной диеты и умеренной физической активности, при этом средняя потеря веса составляет 5-10% за год.

Tirandi A, Montecucco F, Carbone F, Liberale L. Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease

Семаглутид

- Семаглутид – еще один препарат, действующий на рецепторы гормона GLP-1.
- Улучшает показатели уровня холестерина, триглицеридов и кровяного давления, что положительно влияет на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.
- Семаглутид эффективен при соблюдении низкокалорийной диеты и умеренной физической активности, при этом средняя потеря веса составляет 10-15% за год.
- Побочные эффекты для лираглутида и семаглутида: тошнота, рвота, диарея, запор, головная боль, усталость, гипогликемия и реакция на месте инъекции.
- Противопоказания для лираглутида и семаглутида: беременность, кормление грудью, злокачественные опухоли щитовидной железы, аллергии на компоненты препарата, наличие в анамнезе у пациентов семейных случаев медуллярного рака щитовидной железы.
- Разрешены к приему у лиц старше 65 лет, после бариатрических операций и при приеме алкоголя.
- Препарат может взаимодействовать с некоторыми лекарствами, такими как варфарин, дигоксин, парацетамол.

Наименование препарата	Наименование производителя и страна	Полный состав	Дозировка	Ожидаемое снижение веса
Орлистат (Xenical, Alli)	Roche, Швейцария; GlaxoSmithKline, Великобритания	60 мг или 120 мг	3 р/день перед или во время приема пищи, содержащей жиры	5-10%
Сибутрамин (Meridia, Reductil)	Abbott Laboratories, США; Knoll, Германия	10 мг или 15 мг	1 р/день утром	8-10%
Фентермин (Adipex, Duromine)	Teva, Израиль; iNova, Австралия	15 мг, 30 мг или 37,5 мг	1 р/день утром или за 1-2 часа до обеда	5-15%
Лираглутид (Saxenda, Victoza)	Novo Nordisk, Дания	0,6 мг, 1,2 мг или 1,8 мг	1 р/день в любое время суток	5-10%
Налтрексон/ бупропион (Contrave, Mysimba)	Orexigen Therapeutics, США; Takeda, Япония	Налтрексон 8 мг и бупропион 90 мг	2 р/день утром и вечером	5-10%
Лоркасерин (Belviq, Belviq XR)	Arena Pharmaceuticals, США; Eisai, Япония	10 мг	2 р/день за 30 минут до завтрака и обеда	5-7%
Флуоксетин (Prozac, Sarafem)	Eli Lilly, США; Teva, Израиль	10 мг, 20 мг или 40 мг	1 р/день утром или вечером	3-5%
Топирамат (Торатам, Qsymia)	Johnson & Johnson, США; Vivus, США	25 мг, 50 мг, 100 мг или 200 мг	1 или 2 р/день	5-10%
Лирикалин (Lyrica, Lyrica CR)	Pfizer, США	75 мг, 150 мг или 300 мг	1 или 2 р/день	3-7%
Семаглутид (Ozempic, Wegovy)	Novo Nordisk, Дания	0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг	1 р/неделю в любое время суток	10-15%

Национальные клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» (2020-2022)

В РФ разрешены к применению:

- **Орлистат** - ингибитор желудочно-кишечных липаз,
- **Сибутрамин** - центрального действия с серотонинергической и адренергической активностью,
- **Сибутрамин+целлюлоза** - центрального действия с микрокристаллической целлюлозой, обеспечивающей энтеросорбирующее и дезинтоксикационное действие,
- **Сибутрамин+метформин**
- **Лираглутид** - агонист глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

Препараты – имитаторы гормонов

- Полагают, что имитаторы гормонов обладают преимуществами, даже превосходящими преимуществами сильнодействующих препаратов для похудения, представленных сейчас на рынке.
- Два новых препарата для лечения ожирения должны появиться в продаже в ближайшие несколько лет.
- **ОРФОГЛИПРОН** и **РЕТАТРУТИД** – препараты, имитирующие гормоны, которые выделяет поверхность кишечника, отвечая тем самым на конкретные питательные вещества. Данные гормоны уменьшают скорость передвижения еды по пищеводу и снижают силу желания поесть, а это в свою очередь воздействует на рецепторы мозга. Описанные эффекты снижают желание потреблять еду и тем самым помогают сбросить вес.
- Эти препараты относятся к классу GLP-1.
- **Орфоглипрон** – прост в использовании и производстве и, вероятно, будет дешевле существующих методов лечения.
- **Ретатрутид** – обладает беспрецедентным уровнем эффективности и может поднять планку фармакологического лечения ожирения.
- Результаты второй фазы клинических испытаний обоих препаратов были объявлены на заседании Американской диабетической ассоциации и в журнале *New England Journal of Medicine* 1, 2. Испытания второй фазы предоставляют данные об эффективности препарата и идеальной дозировке в небольшой группе участников.

Прамлинтид

- Перспективным препаратом для лечения ожирения у больных СД является аналог амилина – **прамлинтид**.
- Амилин дополняет роль инсулина в регуляции глюкозы, замедляет опорожнение желудка, уменьшает секрецию глюкагона. Назначение прамлинтида с инсулином при СД 1 типа оказывает действие и на МТ.
- Недостаток: должен вводиться во время каждого приема пищи.
- Побочные эффекты: тошнота.

Сетилистат

- В настоящее время продолжаются клинические исследования еще ряда лекарственных средств для лечения ожирения. Одним из них является **сетилистат**, ингибитор гастроинтестинальной и панкреатической липазы, имеющий сходный с орлистомом механизм действия.
- В США и Европе завершены клинические исследования 3 фазы, а в Японии проводится исследование 3 фазы. В 12-недельном исследовании у пациентов с ожирением без СД лечение сетилистатом, привело к значительному снижению МТ, а также сывороточных уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с контрольной группой.
- При применении препарата у пациентов с ожирением и диабетом было выявлено снижение уровней гликогемоглобина.
- Побочные эффекты: тенезмы, нарушение всасывания некоторых витаминов, в частности Д и Е, образование камней в почках и желчном пузыре.
- Ввиду увеличения риска развития гипогликемии и кровотечения, препарат противопоказан лицам, получающим тиреоидные гормоны и варфарин.

- **АТОМОКСЕТИН**, ингибируя обратный захват норэпинефрина, резко уменьшает аппетит и снижает выраженность импульсивного поведения, которое считают основным механизмом развития пищевых зависимостей. Препарат используют для лечения нарушений концентрации внимания с гиперактивностью. Высказано предположение, что он может найти применение и для лечения ожирения.
- **ВЕЛНЕПЕРИТ** – это мощный и селективный антагонист Y5-рецепторов нейропептида Y, который уменьшает чувство голода и контролирует расход энергии в организме. Препарат PF 04620110 катализирует реэстерификацию триглицеридов в тонком кишечнике и тем самым уменьшает абсорбцию липидов в желудочно-кишечном тракте. До 6% людей с тяжелым ожирением, развивающимся в детском возрасте, имеют мутации в гене рецептора меланокортина 4-го типа (MC4R). Недостаточность MC4R – самая распространенная причина моногенного ожирения у человека. Ген MC4R кодирует нейрональный меланокортиновый рецептор, который является фактором регуляции пищевого поведения (подавляющим аппетит) и энергетического баланса. В настоящее время несколько препаратов (**МЕЛАНКОРТИН-4, ОКСИНТОМОДУЛИН**), разработанные для целенаправленной терапии данного варианта ожирения, проходят клинические испытания.

Новейшие лекарства от ожирения в 2024 году

- Мы перечислили самые новые лекарства от ожирения, которые недавно появились в мире и ещё исследуются европейскими и американскими лабораториями.
- Некоторые из них недоступны для покупки в России и не рекомендованы ведущими руководствами и приказами РФ по лечению ожирения.
- Расширение спектра препаратов, предназначенных для лечения ожирения, позволяет надеяться на улучшение результатов борьбы с этим заболеванием. Следует отметить, что обобщенный алгоритм ведения пациента с ожирением, сформированный на основе рекомендаций, включает непрерывный контакт с больным на всех этапах оказания медицинской помощи (диета, дозирование физической активности, помощь психолога, необходимость медикаментозного или хирургического лечения). Только такой подход позволяет достичь устойчивого снижения массы тела и обеспечить улучшение состояния здоровья пациента.



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**