

УДК 613.25/016 :796.011.3  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11433

Л. В. Наумова, Л. С. Мілевська-Вовчук, Ю. В. Бойко, У. О. Наумова, С. О. Груба

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ II СТУПЕНЯ

Комбінована терапія при лікуванні пацієнтів  
з ожирінням II ступеня

Л. В. Наумова, Л. С. Мілевська-Вовчук, Ю. В. Бойко,  
У. О. Наумова, С. О. Груба

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

**Резюме.** Ожиріння є прогресуючою пандемією сьогодення, яка потребує постійного удосконалення схем лікування зі збереженням індивідуального підходу до кожного пацієнта.

**Мета дослідження** – проаналізувати ефективність медикаментозної корекції у пацієнтів з ожирінням II ступеня шляхом порівняння двох груп цукрознижувальних препаратів бігуанідів та аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1).

**Матеріали і методи.** Порівняти ефективність двох груп цукрознижувальних препаратів у пацієнтів із ожирінням II ступеня з метою оцінки їх впливу на динаміку маси тіла.

**Результати.** У дослідженні представлено результати порівняльного аналізу використання препаратів групи бігуанідів та аналогів ГПП-1 у пацієнтів з ожирінням II ступеня.

**Висновки.** Автори відмічають більш виражений ефект від використання та аналогів ГПП-1 у пацієнтів з ожирінням II ступеня порівняно з препаратами групи метформінів. Проте обидві групи препаратів показали статистично достовірне зниження маси тіла у досліджуваних групах.

**Ключові слова:** метформін; аналоги ГПП-1; ожиріння.

Combined treatment of patients with grade  
2 obesity

L. V. Naumova, L. S. Milevska-Vovchuk, Y. V. Boiko,  
U. O. Naumova, S. O. Gruba

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: naumova@tdmu.edu.ua

**Summary.** Obesity is a rapidly spreading modern pandemic that requires continuous improvement of treatment regimens while maintaining an individual approach to each patient.

**The aim of the study** – to analyze the effectiveness of drug correction in patients with grade 2 obesity by comparing two groups of sugar-lowering drugs biguanides and glucagon-like peptide-1 analogues.

**Materials and Methods.** Comparison of effectiveness of two groups of hypoglycemic drugs in patients with grade 2 obesity in order to discover their impact on body weight dynamics.

**Results.** The paper presents the results of a comparative analysis of the use of biguanides and analogues of GLP-1 in patients with grade II obesity.

**Conclusions.** The authors note a more pronounced effect of the use of analogues of GLP-1 in patients with grade II obesity compared with drugs of the metformin group. However, both groups of drugs showed a statistically significant decrease in body weight in the study groups.

**Key words:** metformin; GLP-1 analogs, obesity.

### ВСТУП

Беззаперечно, що на сьогодні саме ожиріння вважають надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою та одним із пускових факторів ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії, цереброваскулярної патології, цукрового діабету 2 типу тощо. Ожиріння — це не тільки медична, але й економічна проблема сучасного суспільства, оскільки в розвинених країнах світу витрати на лікування ожиріння і супутніх захворювань складають 8–10 % усіх витрат на охорону здоров'я. Воно є однією з найважливіших проблем

суспільного здоров'я. За даними NTFT (National Task Force on Treatment of obesity), зараз близько 2,8 більйона дорослих мають надмірну масу тіла, серед них у 912 млн виявлено ожиріння [1]. Тому цілком правомірне твердження про те, що ожиріння, як і цукровий діабет, це – неінфекційна епідемія сучасності [2].

Частими супутниками ожиріння є такі метаболічні порушення, як цукровий діабет і дисліпідемія, які виконують роль провідних чинників ризику серцево-судинних захворювань. За принципом синергізму ці стани підвищують смертність, ско-

рочують тривалість життя, тому цілком виправданним необхідно вважати появу терміну «кардіо-метаболический синдром» [4]. Саме тому пошук нових, ефективних методів лікування як ніколи на часі.

Лікування надмірної маси тіла й ожиріння – поступовий та багатоступеневий процес, який включає зміну стилю життя, медикаментозне лікування, хірургічне лікування. Першочерговим завданням є запобігання подальшого збільшення і поступове зниження маси тіла на 10–15 %. Наступним завданням є підтримання досягнутих значень маси тіла впродовж тривалого часу і зниження ризиків, пов'язаних з ожирінням, поліпшення якості життя, збільшення її тривалості.

Згідно з алгоритмом лікування ожиріння, представленого в рекомендаціях American College of Physicians (2014), першим кроком повинно бути зниження маси тіла за допомогою дієти (негативний енергетичний баланс), фізичні тренування та модифікація способу життя. При неможливості досягнути суттєвого зниження маси тіла наступним етапом повинно бути застосування медикаментозної терапії.

Основними механізмами дії препаратів для лікування ожиріння є вплив на центральну нервову систему – центри голоду і насичення, зміна метаболізму живильних речовин, підвищення витрати енергії.

Існує така класифікація препаратів для лікування ожиріння:

- аноректики, які знижують апетит шляхом впливу на центри голоду і насичення: фенфлурамін (мінімаж), декфенфлорамін (ізоліпан), сибутрамін (меридіа), фенілпроноламін (тримекс) та інші;
- препарати, що зменшують всмоктування харчового жиру в результаті пригнічення харчової ліпази: орлістат (ксенікал);
- препарати, що зменшують всмоктування в кишечнику (акарбоза);
- препарати, які зменшують апетит та викликають побічні дії з боку шлунково-кишкового тракту – аналоги ГПП-1, бігуаніди.

Саме остання група препаратів найперспективніша на сьогодні й перебуває під всестороннім вивченням. Проте ми у своєму дослідженні зупинилися на метформіні, враховуючи його таблетовану форму випуску, яку вважають більш безпечною для пацієнтів із різноманітними когнітивними розладами.

Цукрознижувальний ефект метформіну полягає в уповільненні й зменшенні всмоктування глюкози в кишечнику без збільшення базальної або стимульованої секреції інсуліну, зменшення інсулінорезистентності, яка є однією з патогенетичних ланок ожиріння [5, 6]. Крім того, пре-

парат має анорексигенний ефект, завдяки чому забезпечується зниження маси тіла і підсилюється ефект препаратів, що зменшують всмоктування харчового жиру [7]. Метформін підвищує зв'язування інсуліну з рецепторами клітин, яке найбільш виражене в м'язовій тканині. Препарат не стимулює вироблення інсуліну підшлунковою залозою [8], тобто не посилює гіперінсулінемії, яка існує при ожирінні. Крім того, позитивний вплив метформіну на ліпідний спектр є його додатковою перевагою, але вона не здатна повністю пояснити його унікальні кардіопротекторні властивості, які вперше були виявлені в дослідженні UKPDS. При прийомі препарату спостерігається зниження рівня тригліцеридів (на 10–20 %) після їди (при початковому підвищенні до 20 %) незалежно від рівня глікемії, що вказує на вплив метформіну на ліпідний обмін, не пов'язаний з вуглеводним [9]. Вважають, що під впливом метформіну знижується активність ключових ферментів синтезу холестерину – окси-метил-КоА і оксиметил-КоА-синтази. Крім того, на тлі прийому метформіну зменшується всмоктування ліпідів у кишечнику і підвищується гліколіз. У деяких дослідженнях виявлено достовірне зниження загального холестерину і незначне підвищення ЛПНЩ [10, 11]. Глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1), який водночас збільшує секрецію інсуліну, знижує секрецію глюкагону, покращує функцію бета-клітин та бере участь в їх проліферації, усуваючи апоптоз бета-клітин. Завдяки наявності його рецепторів у головному мозку ГПП-1 прискорює настання відчуття насиченості, що зменшує кількість спожитої їжі. А зниження рівня тригліцеридів призводить до зменшення маси тіла, причому за рахунок вісцерального жиру.

Рецептори ГПП-1 знаходяться також в проксимальних канальцях нирок, що гарантує ще й натрійуретичний та діуретичний ефект цього пептиду, який також сприяє зниженню систолічного артеріального тиску, покращує ліпідний профіль та функцію ендотелію. А через наявність рецепторів до ГПП-1 у серці досягається кардіопротекторна дія цієї речовини, що може зумовлювати зниження кардіоваскулярної летальності на 22 % за даними дослідження LEADER.

**Метою дослідження** було проаналізувати ефективність медикаментозної корекції у пацієнтів з ожирінням II ступеня шляхом порівняння двох груп цукрознижувальних препаратів бігуанідів та аналогів глюкагоноподібного пептиду-1(ГПП-1).

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

На базі Тернопільської університетської лікарні обстежено та проліковано 60 хворих. Усі обстежені були жінки віком 35–50 років з ожирінням II ступеня, яких рандомізовано поділили на дві рівноцінні гру-

пи по 30 осіб у кожній. Крім модифікації способу життя та корекції харчування хворим першої групи було призначено метформін (діаформін) в початковій дозі 500 мг 3 рази на добу з поступовим збільшенням до 3 г на добу в три прийоми, а другій групі аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (віктозу), початкова доза 0,6 мг з поступовим збільшенням (кожного тижня) до 1,2 та 1,8 мг підшкірно один раз на добу. Для усунення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту препарат «Метформін» призначали після вживання їжі, а віктозу – перед сном.

Контрольну групу склали 15 пацієнток, які не отримували медикаментозної корекції з приводу ожиріння II ступеня.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні «золотим» стандартом ведення хворих з ожирінням є дієтотерапія плюс дозовані фізичні навантаження і лише в поєднанні з ними можлива медикаментозна корекція. Дієта при ожирінні II ступеня є основним методом боротьби з хворобою і прирівнюється до лікувальних процедур. Основними положеннями, на які потрібно опиратися при підборі ефективної дієти, є наступні вимоги: їжа повинна бути простою, але з достатньою харчовою цінністю. Організм пацієнта не повинен страждати від нестачі вітамінів, мікроелементів, необхідних йому амінокислот і т. п. Велика кількість клітковини в продуктах і стравах сприяє очищенню кишечника і пришвидшить процес зниження маси. Низька калорійність страв, як необхідна умова зниження маси тіла, є єдиною умовою для усіх дієт.

За період спостереження, який складає 1 рік, ми відмітили поступову втрату маси тіла 2,5–3,5 кг/міс. у першій групі, та 3,5–5,0 кг/міс. – в другій

групі. За рік середнє зменшення маси тіла в першій групі становило в середньому 23,5 кг, у другій – 34,2 кг. Необхідно відмітити, що у тих хворих, у яких метформін забезпечував добрий анорексогенний ефект, зниження маси тіла відмічалось вже з першого дня лікування, а у хворих, які приймали віктозу, перші результати було відмічено через 3–7 днів від початку лікування, проте динаміка втрати маси тіла була швидшою. Побічних ефектів у вигляді гіпоглікемії у двох групах виявлено не було. У групі порівняння відмічено зниження маси на 0,5–0,7 кг/міс. із стабілізацією даного показника через 6 місяців без подальшого схуднення, що, можливо, пояснюється збереженням доброго апетиту на тлі неможливості достатньої фізичної активності, яка б забезпечила негативний енергетичний баланс.

На сьогодні метформін розглядають як препарат першої лінії для лікування пацієнтів з ожирінням, який безпечно і тривало знижує масу тіла, доступний у використанні та не викликає гіпоглікемії. Проте аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 стійко відвойовують позиції щодо першості в лікуванні ожиріння, завойовуючи репутацію безпечних і дієвих препаратів з тривалим «післяін'єкційним» ефектом.

### ВИСНОВКИ

Медикаментозна терапія ожиріння не матиме успіху, якщо вона не підкріплена дотриманням спеціальної низькокалорійної дієти і підтриманням фізичної форми. Лікування ожиріння II ступеня – процес тривалий і вимагає від пацієнта сили волі й позитивного настрою. «Метформін» та «Віктоза» є препаратами, які зарекомендували себе безпечними й ефективними в боротьбі з зайвими кілограмами. Віктоза сприяла більш вираженій втраті маси порівняно з метформіном.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Flegal K. M. Prevalence and trend in obesity among US adults 2000–2010 / K. M. Flegal // JAMA. – 2012. – Vol. 288. – P. 1723–1727.
2. Nguyen D. M. The epidemiology of obesity / D. M. Nguyen, H. B. El-Serag // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2010. – No. 39 (1). – P. 1–7.
3. Wang Y. The obesity epidemic in the United States – gender, age, 480 socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and 481 meta-regression analysis / Y. Wang, M. Beydoun // Epidemiol. Rev. – 2007. – No. 29. – P. 6–28.
4. Obesity and socioeconomic status in adults / C. L. Ogden, M. M. Lamb, M. D. Carroll [et al.] // United States 2005–2008 : NCHS Data Brief. – 2010. – Vol. 50. – P. 1–8.
5. Антонишин І. В. Стан пероксидного окиснення ліпідів при експериментальному дієтоіндукованому аліментарному ожирінні / І. В. Антонишин, М. І. Марущак, О. В. Денефіль // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 61–65.

6. Аналіз потенціалу системи глутатіону у щурів з аліментарним ожирінням / М. І. Марущак, О. П. Мялюк, У. П. Гевко [та ін.] // Медич. та клініч. хімія. – 2017. – Т. 19, № 2 (71). – С. 60–65.
7. Бугрова С.А. Ожирение (этиология, патогенез, классификация). Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / под ред. И. И. Дедова. – М. : Медицина, 2010. – С. 12–23.
8. James W. P. T. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies / W. P. T. James, N. Rigby, R. Leach // Eur. J. Cardiovasc. Prev.Rehabil. – 2014. – Vol. 11. – P. 3–8.
9. World Health Organization. Controlling the Global Obesity Epidemic. Geneva: World Health Organization. – 2019. – P. 21–38.
10. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin / J. M. Miles, L. Leiter, P. Hollander [et al.] // Diabetes Care. – 2002. – No. 25. – P. 1123–1128.

11. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О. М. Біловол, О. М. Ковальова, С. С. Попова,

О. Б. Тверетінов. – Тернопіль : ТДМУ, «Укрмедкнига», 2009. – 620 с.

#### REFERENCES

1. Flegal KM. Prevalence and trend in obesity among US adults 2000-2010. *JAMA*. 2012;288: 1723-7.
2. Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol. Clin North Am*. 2010;39(1): 1-7.
3. Wang Y, Beydoun M. The obesity epidemic in the United States – gender, age, 480 socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and 481 meta-regression analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29: 6-28.
4. Ogden CL, Lamb MM, Carroll MD, Flegal KM. Obesity and socioeconomic status in adults: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief*. 2010;50: 1-8.
5. Antonyshyn IV, Marushchak MI, Denefil OV. [The state of lipid peroxidation in experimental diet-induced alimentary obesity]. *Medychna khimiiia*. 2014;16(3): 61-5. Ukrainian.
6. Marushchak MI, Myalyuk OP, Gevko UP, Gabor GG, Yaroshenko TYa, Antonyshyn IV. [Analysis of the potential of the glutathione system in rats with alimentary obesity]. *Medych ta klinich khimiiia*. 2017;2(71): 60-5. Ukrainian.
7. Bugrova SA. Obesity. Metabolic syndrome. Diabetes mellitus type 2. [Ожирение (этиология, патогенез, классификация). // Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа]. *Dedov Ed. Moscow: Meditsina*. 2010. Russian.
8. James WPT, Rigby N, Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2014;11: 3-8.
9. World Health Organization. Controlling the Global Obesity Epidemic. Geneva: World Health Organization. 2019; 21-38.
10. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Anderson JW, Doyle M. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care*. 2002;25: 1123-8.
11. Bilovol OM, Kovaleva OM, Popova SS, Tveretinov OB. Obesity in the practice of cardiologist and endocrinologist. [Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога] *Ternopil: TDMU, "Ukrmedknyha"*; 2009. Ukrainian.

Отримано 01.10.20