

Рациональные подходы к лечению больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением: взгляд кардиолога

Миклишанская С. В. *, Мазур Н. А.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель обзора – оценка различных вмешательств при ожирении с точки зрения их влияния на прогноз жизни и развитие сердечно-сосудистых осложнений. Определяя степень сердечно-сосудистого риска у больных, страдающих ожирением, следует опираться не только на индекс массы тела, но и на другие данные, а именно наличие висцерального ожирения, метаболических нарушений и/или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа. В обзоре дана оценка медикаментозным и немедикаментозным методам лечения ожирения, а также бариатрической хирургии. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и бариатрическая хирургия, несмотря на существенное снижение массы тела, показали наименьшее влияние на прогноз жизни и развитие ССЗ и осложнений. Более того, они дороги в применении и имеют побочные эффекты. Показания для бариатрической хирургии должны быть существенно ограничены. Наиболее показана бариатрическая хирургия группе лиц с сахарным диабетом 2 типа и/или наличием ССЗ при невозможности их коррекции с помощью медикаментозных и немедикаментозных средств. Исходя из имеющихся данных, средиземноморская модель питания, ходьба в ускоренном темпе, а также метформин, несмотря на более медленное и умеренное снижение массы тела, оказывают наилучшее влияние на прогноз у больных, страдающих ожирением. Терапию метформином следует добавлять к лечению больных, страдающих ожирением, в сочетании с метаболическими нарушениями и ССЗ. При этом следует оставаться не на начальных дозах, а индивидуально подбирать дозы в зависимости от индекса массы тела больного.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, висцеральный жир, метформин, лираглутид, семаглутид, орлистат, средиземноморская диета, физическая активность.



Для цитирования: Миклишанская С. В., Мазур Н. А. Рациональные подходы к лечению больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением: взгляд кардиолога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):652-659. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3087. EDN MXYVVSJ

Rational approaches to the treatment of patients with overweight and obesity: a cardiologist's view

Miklishanskaya S. V. *, Mazur N. A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The objective is to evaluate various interventions for obesity in terms of their impact on life expectancy and the development of cardiovascular complications. When determining the degree of cardiovascular risk in patients suffering from obesity, one should rely not only on body mass index (BMI), but also on other data, namely, the presence of visceral obesity, metabolic disorders and/or cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus. The review assesses drug and non-drug treatments for obesity, as well as bariatric surgery. GLP-1 agonist drugs and bariatric surgery, despite a significant reduction in body weight, showed the least impact on life expectancy and the development of cardiovascular diseases and complications. Moreover, they are expensive to use and have side effects. Indications for bariatric surgery should be significantly limited. Bariatric surgery is most indicated for people with type 2 diabetes and/or cardiovascular diseases when they cannot be corrected with medication and non-medicinal means. Based on the available data, the Mediterranean diet, brisk walking, and metformin, despite a slower and more moderate weight loss, have the best effect on the prognosis in patients suffering from obesity. Metformin therapy should be added to the treatment of patients suffering from obesity in combination with metabolic disorders and cardiovascular diseases. In this case, one should not remain on the initial doses, but individually select doses depending on the patient's BMI.

Keywords: bariatric surgery, visceral fat, metformin, liraglutide, semaglutide, orlistat, Mediterranean diet, physical activity.

For citation: Miklishanskaya S. V., Mazur N. A. Rational approaches to the treatment of patients with overweight and obesity: a cardiologist's view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):652-659. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3087. EDN MXYVVSJ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kvant83@list.ru

Received/Поступила: 01.08.2024

Review received/Рецензия получена: 02.09.2024

Accepted/Принята в печать: 19.12.2024

Введение

Определяя степень сердечно-сосудистого риска у больных, страдающих ожирением, следует опираться не только на индекс массы тела (ИМТ), но и на другие данные, а именно наличие висцерального ожирения (ВО), метаболических нарушений и/или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД) [1-5].

Биоимпедансный метод служит относительно простым и доступным в широкой клинической практике способом диагностики избыточного содержания висцеральной жировой ткани, позволяя тем самым выявить больных, страдающих ожирением, с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений даже в рамках первой встречи с врачом [6-9].

Неудовлетворенность существующей классификацией ожирения является причиной дискуссий и предложений по ее совершенствованию [4, 10, 11]. Опираясь на имеющиеся данные, предлагается разделять лиц с избыточной массой тела и страдающих ожирением на 2 группы в зависимости от наличия у них ВО. Лица с ВО и метаболическими нарушениями имеют высокий риск развития ССЗ и их осложнений. Лица без ВО и метаболических нарушений имеют низкий риск ССЗ и их осложнений. На наш взгляд, выявление ВО, по аналогии с определением триглицеридов, может улучшить определение сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE2. Лицам с ВО показано лечение в первую очередь, вне зависимости от ИМТ, включая назначение медикаментозной терапии.

Немедикаментозные методы лечения ожирения

Традиционно в лечении ожирения используются немедикаментозные методы лечения: это модель питания, направленная на уменьшение калорийности потребляемой пищи, и оптимальные физические нагрузки. Причем совместное применение правильного питания и физических нагрузок обеспечивает большее снижение массы тела, чем их использование по отдельности. При сравнении различных моделей питания оказалось, что средиземноморская диета с оптимальным соотношением овощей, оливкового масла, рыбы, мяса, курицы, свежих фруктов и орехов оказывает благоприятное влияние на здоровье человека, увеличивая продолжительность жизни. Это было зафиксировано в Российских и Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ [12, 13]. Другие модели питания: высокоуглеводная, низкоуглеводная, кетодиета, хотя и позволяли быстрее снизить массу тела, не влияли на продолжительность жизни и были трудны в соблюдении [14].

Физическая активность в виде ходьбы является приоритетным видом физической нагрузки. Очень

важны темп ходьбы и продолжительность ходьбы: рекомендуется ходьба в ускоренном темпе, который должен как минимум на 30% превышать привычный темп ходьбы (со скоростью 4-5 км/ч). И такой темп должен выдерживаться пациентами в течение 45-60 мин. В некоторых рекомендациях определяют эффективный темп ходьбы, как 6,5 км/ч, что может быть затруднительно для пациентов с уже имеющимися ССЗ. Если пациент сразу не может выполнить нагрузку в полном объеме, следует установить максимально переносимый лимит (например, 15, 20 или 25 мин) и постепенно наращивать темп и продолжительность ходьбы. Считается, что основной липолитический эффект достигается только после 30-й мин, а до этого времени тренируется сердечно-сосудистая и дыхательная системы. Также авторы полагают, что сочетание правильного питания и регулярных физических нагрузок приводит к ускорению обмена веществ у пациентов, с замедленным, в силу возраста, метаболизмом. В результате активации метаболических процессов происходит большее сжигание калорий в течение суток.

Выделяют аэробную и силовую физическую нагрузку. С целью снижения массы тела необходимо начинать с аэробной физической нагрузки, а затем переходить к силовым упражнениям для укрепления мышц туловища и костей скелета. Состав тренировок складывается из 2 занятий по аэробной нагрузке (быстрая ходьба) и 2 силовых занятий (упражнения с весом собственного тела или гантелями) в неделю. Согласно рекомендациям Европейского и Российского общества кардиологов по профилактике и лечению ССЗ, а также Российского общества кардиологов по диагностике и лечению ожирения, рекомендуется выполнять 150-300 мин в неделю умеренно интенсивной физической нагрузки или 75-150 мин высоко интенсивной физической нагрузки в неделю для снижения риска сердечно-сосудистой смерти от всех причин. Лицам, которые не могут выполнять 150 мин физической активности средней интенсивности, рекомендуется оставаться такими же активными, как позволяет их здоровье [12, 13, 15].

В табл. 1 приведена классификация интенсивности физических нагрузок, согласно Европейским рекомендациям по профилактике и лечению ССЗ [12].

Лечение ожирения и избыточной массы тела должно предотвращать развитие ССЗ, связанных с накоплением жировой ткани. Улучшение факторов риска ССЗ начинается уже при снижении массы тела всего лишь от 2 до 3%, однако, по данным существующих рекомендаций, клинически значимым считается ее снижение от 5 до 10% в течение 6 мес. за счет более глубокого улучшения основных факторов риска ССЗ, включая липиды, глюкозу, чувствительность к инсулину, жесткость артерий и артериальное давление в покое [16].

Таблица 1. Классификация физических нагрузок по интенсивности (адаптировано из [12])

Интенсивность физической нагрузки	Примеры	Возможность разговаривать
Легкая нагрузка	Ходьба со скоростью <4,7 км/ч, работа по дому	
Умеренно-интенсивная нагрузка	Ходьба в умеренном или быстром темпе (4,1-6,5 км/ч), медленная езда на велосипеде (15 км/ч), покраска, декорирование, уборка пылесосом, садоводство (стрижка газона), теннис (парный разряд), бальные танцы, водная аэробика	Дыхание становится быстрее, но сохраняется возможность говорить полными предложениями
Высоко-интенсивная нагрузка	Спортивная ходьба, бег трусцой или бег и езда на велосипеде со скоростью >15 км/ч, тяжелая работа в саду (непрерывное копание или рыхление), плавание, теннис (одиночный разряд)	Дышать очень тяжело и несовместимо с введением разговора комфортно

Медикаментозные методы лечения ожирения

Ожирение высокого риска служит показанием для одномоментного начала медикаментозной терапии вместе с правильным питанием и физическими нагрузками.

К преимуществам фармакотерапии ожирения относятся следующие факты:

1. Медикаментозные препараты подавляют чувство голода и облегчают соблюдение диеты.
2. Медикаментозное лечение снижает массу тела, уменьшает содержание жировой ткани, оказывает кардиопротективное действие, влияя на факторы риска развития ишемической болезни сердца (липиды, глюкозу), маркеры воспаления.
3. Преимущества от потери жировой ткани могут перевешивать потенциальные побочные эффекты, связанные с этими лекарствами.
4. Некоторые препараты влияют на продолжительность жизни.

Орлистат

До недавнего времени в нашей стране из-за соображений безопасности был разрешен только орлистат в дозах 60 и 120 мг 3 раза в сут. Уменьшенная доза орлистата сохраняет 85% эффективности его максимальной дозы. Разрешенная максимальная длительность непрерывного лечения составляет 4 года [17]. Орлистат принимается во время еды или в течение 1 часа после еды. Препарат ингибирует липазу поджелудочной железы в пищеварительном тракте, тем самым подавляя всасывание пищевых жиров на 25-30% и усиливая выведение непереваренного жира в стуле, что приводит к снижению массы тела за счет уменьшения потребления энергии. Преимуществом орлистата является то, что снижение массы тела в большей степени достигается за счет уменьшения висцерального жира и сочетается со стойким снижением атерогенных липидов общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы, гликированного гемоглобина. Большинство побочных реакций связаны с дефекацией. У больных имели место такие симптомы, как маслянистые кровянистые выделе-

ния и газы с выделением небольшого количества стула или масла [17]. Снижение массы тела на терапии орлистатом составляет от 3% [16, 18] до 5% и редко достигает 10% [19]. По данным исследования XENDOS, орлистат снижает риск развития СД на 3% в сравнении с плацебо [18]. Данные по влиянию терапии орлистатом на сердечно-сосудистые события противоречивы. В ретроспективном исследовании было выявлено снижение общей смертности на 3% и незначительное, но статистически значимое снижение сердечно-сосудистых событий инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Учитывая ретроспективный характер исследования и тот факт, что в группе орлистата большему количеству больных была выполнена бариатрическая хирургия (БХ), делает ценность результатов сомнительной [20]. Таким образом, данных позволяющих судить о влиянии терапии орлистатом на общую или сердечно-сосудистую смертность в настоящее время нет [15].

Метформин

Целесообразна и обоснованна терапия метформин, которая при правильном применении может снижать массу тела на 5-10%. Кроме того, терапия метформин, обладает способностью снижать концентрации атерогенных липидов и глюкозы [21], оказывая защитное действие у пациентов, особенно с ишемической болезнью сердца. Кроме того, терапия метформин, оказывает влияние на прогноз, увеличивая продолжительность жизни и снижая частоту госпитализаций. Основным механизмом действия метформина является ингибирование глюконеогенеза в печени, за счет чего снижается секреция глюкозы и ее содержание в периферической крови. Кроме этого, терапия метформин, тормозит всасывание углеводов и, в частности, глюкозы в кишечнике. А также повышает чувствительность к инсулину за счет увеличения использования глюкозы скелетными мышцами [22, 23]. Снижение массы тела и, в частности, висцеральной жировой ткани связано как с потерей аппетита на фоне лечения метформин, так и с прямым окислением жиров и усилением адаптивного термогенеза [21, 24, 25].

В исследованиях, где использовались дозы метформина, не превышающие 1500 мг/сут., снижение

массы тела составляло от 1 до 3 кг. В исследовании, спланированным немецкими учеными специально для оценки эффективности метформина у лиц с избыточной массой тела и страдающих ожирением без СД, снижение массы тела на фоне терапии метформинном составило $5,8 \pm 7,0$ кг или $5,6 \pm 6,5\%$ от общей массы тела, а в группе контроля без терапии — $0,8 \pm 3,5$ кг или $0,8 \pm 3,7\%$ от общей массы. В данном исследовании приняли участие 159 лиц с ИМТ >27 кг/м² и 45 человек в группе контроля без терапии. По результатам исследования, снижение массы тела $>10\%$ наблюдалось у 16,2% исследуемых, $>5\%$ — у 47,4%. Снижение массы тела отсутствовало у 20,8% участников исследования. В данном исследовании доза метформина титровалась постепенно и подбиралась в соответствии с ИМТ. Начальная доза метформина составила 500 мг и постепенно увеличивалась до финальной дозы 1500 мг/сут. у лиц с ИМТ <30 кг/м², 2000 мг/сут. у лиц с ИМТ 30–35 кг/м² и 2500 мг/сут у лиц с ИМТ >35 кг/м². Средняя доза метформина составила 2230 мг/сут. при этом среднее снижение массы тела за 6 мес. терапии была 5,8 кг (5,6%) [26].

Основное преимущество терапии метформинном — практически полное отсутствие гипогликемии и гиперинсулинемии как у пациентов с гипергликемией, так и у пациентов с эугликемией, в связи с чем она может быть использована и у лиц с повышенной массой тела и страдающих ожирением без СД. К частым побочным явлениям относят реакцию со стороны органов желудочно-кишечного тракта: диарею, вздутие живота, боль в желудке, металлический вкус во рту; лактацидоз встречается редко [27].

Причинами небольшого снижения массы тела на фоне терапии метформинном в других исследованиях считаются использование низких доз препарата, небольшая продолжительность наблюдения и использование диеты до назначения лекарственного препарата, что искажало результаты [26]. В другом исследовании терапия метформинном 1700 мг/сут сопровождалась умеренным, но устойчивым снижением массы тела в течение многих лет и была безопасна у пациентов, страдающих ожирением и избыточной массой тела с нарушением толерантности к глюкозе и повышенным уровнем глюкозы натощак [22]. Кроме этого, терапия метформинном на 31% снижает риск развития СД [28], в связи с чем в 2021 г. Американская диабетическая ассоциация рекомендовала метформин для предотвращения СД у лиц с предиабетом, особенно с ИМТ ≥ 35 кг/м² и младше 60 лет, а также женщинам с предшествовавшим диабетом беременных [28].

Систематические обзоры и метаанализы показали, что использование метформина ассоциировано со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности и риска реваскуляризации [29, 30]. В крупном систематическом обзоре и метаанализе показа-

но, что у лиц с СД, принимающих метформин, уровень смертности от всех причин ниже, чем у людей, не страдающих диабетом, и населения в целом. Результаты метаанализа демонстрируют, что терапия метформинном может быть эффективной в продлении продолжительности жизни у людей, не страдающих СД [30]. По данным исследования UKPDS, метформин является препаратом выбора у больных с избыточной массой тела и страдающих ожирением и СД. В исследовании наблюдались 1704 пациента с избыточной массой тела и страдающих ожирением, у 411 пациентов проводилась диетотерапия, у 342 пациентов — интенсивная терапия метформинном, у 951 пациента — интенсивная терапия с использованием одного из препаратов: хлорпропамида, глибенкламида или инсулина. Результаты исследования показали, что терапия метформинном по сравнению с диетой, снижала общую смертность на 36%, смертность, связанную с СД, — на 42% и на 32% снижала любую конечную точку, связанную с диабетом, на 39% снижала количество ИМ (данные указаны в относительных процентах, при пересчете в абсолютные проценты общая смертность снижалась на 7%, смертность, связанная с СД, снижалась на 5% и количество ИМ на 6%). Кроме этого, терапия метформинном не сопровождалась увеличением массы тела и эпизодами гипогликемии, как при терапии инсулином и препаратами сульфонилмочевины [31].

В наблюдательном исследовании с участием 6185 пациентов с СД и сердечной недостаточностью (из них 1561 пациент на фоне терапии метформинном) выявлено, что терапия метформинном на 9,7% снижает риск смерти ($15,8\%$ vs $25,5\%$, $p < 0,001$), в том числе в подгруппах пациентов, страдающих ожирением, почечной недостаточностью и перенесших ИМ [27]. Терапия метформинном увеличивала продолжительность жизни на 15% у лиц с СД, принимающих препарат в сравнении с лицами без СД и без терапии, и на 38% в сравнении с пациентами с СД находящимися на терапии препаратами сульфонилмочевины [21]. В большей степени метформин снижал смертность у пациентов с СД в подгруппах с сердечной недостаточностью и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–45 мл/мин $\times 1,73$ м²) [32, 33].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1)

В настоящее время агонисты рецепторов GLP-1, такие как лираглутид и семаглутид, позиционируются, как новая стратегия снижения массы тела без серьезных побочных эффектов, однако при высоких материальных затратах. Агонисты рецепторов GLP-1 приводят к снижению массы тела и уменьшению объема жировой ткани при помощи механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода и активации термогенеза. Они действуют как гормон насыщения, снижая аппетит и объем потребляемой пищи. Препараты показали очень высокую эффективность в снижении

Таблица 2. Сравнение препаратов по влиянию на прогноз

Влияние	Препарат (исследование)		
	Метформин (UKPDS, 1998 г.) [31] D. Aguilar и соавт., 2011 г. [27]	Лираглутид (LEADER, 2016 г.) [40]	Семаглутид (SELECT, 2023 г.) [39]
Общая смертность	Снизилась на 7-9% ($p=0,011$)	Снизилась на 1,4% ($p=0,02$)	Различия между препаратом и плацебо по влиянию на общую смертность статистически незначимы
Смертность, связанная с СД и ССЗ	Смертность, связанная с СД, снизилась на 5% ($p=0,017$)	Сердечно-сосудистая смертность снизилась на 1,3% ($p=0,007$)	Сердечно-сосудистая смертность снизилась на 3% ($p=0,07$)
Первичная конечная точка		Снизилась на 1,9% ($p=0,01$ и ниже) Первичная конечная точка включала время до развития инсульта, инфаркта или смерти	Снизилась на 1,5% ($p<0,001$) Первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, время до первого сердечно-сосудистого события
Количество инфарктов миокарда	Уменьшилось на 6% ($p=0,010$)	Нет статистически значимых различий	Нет статистически значимых различий
СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания			

массы тела. Так, лираглутид уменьшал массу тела на 9%, эффективность семаглутида 9-15% [34, 35].

По данным клинических исследований и метаанализов, эффективность семаглутида по снижению массы тела колеблется между 5-10 и 20%. Около 50% пациентов достигают снижения массы тела 15% и более, остальные 50% пациентов снижали массу тела на 5-10% [36]. Первоначально препараты были разработаны для лечения СД, поэтому они очень эффективно снижают глюкозу и гликированный гемоглобин без развития гипогликемии. Лираглутид показал эффективность в снижении риска развития СД на 4% в сравнении с плацебо [37, 38].

Оба препарата уменьшают количество висцеральной жировой ткани и влияют на уровень общего холестерина. Однако семаглутид не влияет на уровни холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [38]. Возможно, именно с этим связана неэффективность семаглутида в снижении риска ИМ, общей и сердечно-сосудистой смертности, по данным исследования SELECT, которое было спланировано для оценки влияния терапии препаратом на сердечно-сосудистые исходы у пациентов, страдающих ожирением без СД [39]. Показано, что несмотря на снижение массы тела на 9%, на фоне терапии семаглутидом статистически значимых различий по общей, сердечно-сосудистой смертности, рецидивам ИМ, инсульта, частоты реваскуляризации не выявлено. Были выявлены различия по первичной конечной точке, которая включала сердечно-сосудистую смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, время до первого сердечно-сосудистого события. В исследовании SELECT в группу семаглутида было рандомизировано 8803 пациента, в группу плацебо 8801 пациент. Все включенные пациенты имели в анамне-

зе перенесенный инсульт, ИМ или клинически выраженный периферический атеросклероз. В группе семаглутида первичная конечная точка развилась у 569 (6,5%) пациентов, в группе плацебо у 701 (8%) пациента, таким образом разница между группами составила 1,5%, $p<0,001$.

Снижение сердечно-сосудистой смерти в группе семаглутида было статистически незначимо (у 223 (2,5%) больных и у 262 больных в группе плацебо (3%), $p=0,07$).

По влиянию на общую смертность результаты препарата и плацебо не различались.

При этом, частота побочных эффектов была в 2 раза больше в группе семаглутида по сравнению с группой плацебо у 1461 (16,6%) пациентов в группе семаглутида и у 718 (8,2%) пациентов в группе плацебо, соответственно $p<0,001$ [39].

В проспективном исследовании LEADER эффективность лираглутида была исследована у пациентов с СД в сочетании с ССЗ или факторами риска, что составило группу очень высокого риска развития сердечно-сосудистых событий. 9340 пациентов на фоне стандартной терапии ССЗ были разделены на 2 группы: терапия лираглутидом 1,8 мг/сут или плацебо. Медиана наблюдения составила 3,8 года. Снижение массы тела в группе лираглутида составило 2,3 кг в сравнении с плацебо. В группе терапии лираглутидом общая смертность была ниже на 1,4% (8,2% vs 9,6%; $p=0,02$), сердечно-сосудистая смертность – на 1,3% (4,7% vs 6,0%; $p=0,007$), первичная конечная точка (время до развития инсульта, ИМ или смерти) – на 1,9% (13% vs 14,9%; $p<0,001$; $p=0,01$). Различия по частоте ИМ и инсультов между группами были статистически незначимы. Количество пациентов, которым необходима терапия

лираглутидом для предотвращения 1 смерти, составляет 98 человек [40].

По данным американских исследователей, предотвращение 1 смертельного исхода у пациентов с СД и ССЗ при помощи лираглутида является крайне дорогим. По ценам 2017 г. стоимость терапии в течение 1 года при помощи лираглутида 9300 долларов США, таким образом для предотвращения 1 смерти потребовалось израсходовать 2 575 312 долларов США (95% доверительный интервал от \$1 607 526 до \$7 807 986) [41].

Давно известный, недорогой лекарственный препарат метформин оказывается более эффективным в плане лечения и продления жизни у больных с ССЗ, чем новые препараты из группы агонистов рецепторов GLP-1. Сравнение эффективности препаратов по влиянию на прогноз представлено в табл. 2. При этом считается, что результаты, полученные в больших исследованиях LEADER и SELECT, более значимы, чем результаты небольших исследований, но с высоким уровнем доказанности, как это было представлено в Европейских рекомендациях по лечению СД и ССЗ [42]. По мнению авторов, статистически значимые различия могут быть получены и в небольших исследованиях, и наоборот, высокая статистическая значимость мало значимых с клинической точки зрения данных не позволяет полагаться на них. Новые препараты при очень высокой стоимости и хорошем эффекте по снижению массы тела показали весьма посредственные результаты по снижению смертности, что позволяет широко доступному в клинической практике метформину оставаться препаратом первой линии при лечении больных с СД и ССЗ, а также у лиц, страдающих ожирением.

Комбинированная терапия

Тем не менее, комбинированное использование лекарственных препаратов из группы агонистов рецепторов GLP-1 и метформина может считаться рациональной комбинацией, которая позволяет быстрее достигнуть более значительного снижения массы тела, при этом сохраняя положительное влияние на прогноз за счет влияния метформина. Оба препарата можно принимать в течение длительного времени.

Комбинацию сибутрамина и метформина, по мнению авторов, не стоит считать рациональной. Сибутрамин — препарат центрального действия, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Вследствие такого двойного эффекта достигается чувство насыщения и снижается количество потребляемой пищи, увеличивается расход энергии в результате усиления термогенеза. Совместное применение сибутрамина и метформина обеспечивает большее снижение массы тела по сравнению с монотерапией метформином. Однако, несмотря на то, что применение сибутрамина эффективно для снижения массы тела, его использование связано с большим количеством сердечно-сосудистых проблем по сравнению с плацебо у лиц с ССЗ. По данным ис-

следования SCOUT, терапия сибутрамином повышала риск развития несмертельного ИМ и несмертельного инсульта на 16%, в связи с чем от применения этого лекарственного препарата в Европе и США полностью отказались. В нашей стране было проведено 2 исследования, изучавших эффективность сибутрамина у пациентов, страдающих ожирением — "Весна" и "Примавера". Эти исследования, включавшие более 100000 пациентов, продемонстрировали эффективность и безопасность применения сибутрамина при его назначении молодым пациентам без ССЗ. На наш взгляд, здоровым молодым лицам с избыточной массой тела и, страдающим ожирением, наиболее показаны немедикаментозные методы лечения, так как у них низкий риск развития ССЗ и осложнений. Кроме того, продолжительность терапии сибутрамином не должна превышать 1 год, максимальный эффект достигается в первые 3 мес. терапии. Среднее снижение массы тела на терапии сибутрамином составляет 4,2 кг. Побочные эффекты включают повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, возникновение аритмий, ксеростомии, анорексии, запора и головной боли. Комбинированная терапия метформином и сибутрамином по стоимости на 2024 г. в 10 раз превышает стоимость монотерапии метформином [14, 15].

Хирургические методы лечения

В последнее время БХ рассматривают как альтернативу медикаментозного лечения ожирения. Она даже была включена в европейские и российские рекомендации по профилактике ССЗ [12, 13]. В целом БХ показала высокую эффективность в плане снижения симптомов заболеваний СД, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности [43, 44], однако ее эффективность в плане снижения летальности остается невысокой и колеблется на уровне от 1,3%, по данным проспективного исследования SOS [45], до 3,7% — по данным национального когортного исследования Великобритании [46]. Наибольший эффект от БХ наблюдается в группе больных, страдающих СД, где на фоне этого вида лечения общая смертность снижается на 10% в группе с СД и на 3% в группе без СД. На фоне БХ в группе с СД на 10% была меньше вероятность развития острого коронарного синдрома, в группе без СД различий по острому коронарному синдрому выявлено не было. Первичная комбинированная конечная точка, под которой понимали госпитализации по поводу острого коронарного синдрома, инсульта или общую смертность, в большей степени снизилась в группе больных с СД (на 13%), в группе больных без СД ее снижение составило 4%. Различий по цереброваскулярным заболеваниям на фоне хирургического лечения ожирения выявлено не было, вне зависимости от наличия СД [47, 48].

БХ и изменение образа жизни по-разному влияют на уровень и распределение в плазме крови насыщенных жирных кислот. После БХ содержание жирных кислот в плазме крови не меняется, при этом на фоне изменения образа жизни уровень жирных кислот снижается [49, 50]. Этим фактом может объясняться умеренный эффект БХ и агонистов рецепторов GLP-1 на прогноз при ожирении и высокую эффективность немедикаментозных методов лечения. При избытке жирных кислот в плазме крови происходит повышенный синтез триглицеридов, проникновение жирных кислот в мышцы и внутренние органы, обеспечивая развитие инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени, инфильтрации миокарда жирными кислотами, что влечет за собой развитие диастолической дисфункции, фибрилляции предсердий. Не стоит забывать, что БХ сопряжена с риском серьезных осложнений, качество жизни после вмешательства может быть снижено за счет изменений в желудочно-кишечном тракте [14], а также анемии, дефицита витаминов и микронутриентов, повышения риска остеопороза и самоубийств [14, 50].

В большинство исследований по БХ были включены лица от 35-40 до 60 лет, в основном женщины. Снижение ИМТ максимально в первые годы после операции, затем этот показатель может немного увеличиваться. По данным исследований, ИМТ не предсказывает положительного эффекта от хирургического лечения. Для демонстрации благоприятных эффектов БХ требуются длительные периоды наблюдения. С учетом того, что БХ является операцией, изменяющей анатомию и функционирование органов желудочно-кишечного тракта, ее можно рассматривать у пациентов, страдающих ожирением высокого риска при наличии ССЗ и у больных с СД при неэффективности немедикаментозных и медикаментозных методов коррекции ожирения и СД.

Заключение

Согласно имеющимся данным, ИМТ не только не отражает степень сердечно-сосудистого рис-

ка, но и не связан с улучшением прогноза при его выраженном снижении при уменьшении массы тела. Таким образом, определяя степень сердечно-сосудистого риска у больных, страдающих ожирением, необходимо опираться на другие данные, нежели ИМТ, а именно наличие ВО, метаболических нарушений и/или ССЗ и СД. Агонисты рецепторов GLP-1 и БХ, несмотря на существенное снижение массы тела, показали наименьшее влияние на прогноз и развитие ССЗ и осложнений. Более того, они дороги в применении и имеют значимые побочные эффекты. Недорогой и доступный лекарственный препарат метформин показал наилучшие результаты по влиянию на прогноз у больных, страдающих ожирением, его следует добавлять к лечению больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением в сочетании с метаболическими нарушениями и ССЗ. При этом следует индивидуально подбирать дозы в зависимости от ИМТ пациента. Наряду с терапией метформином, регулярные физические нагрузки и модель питания, приближенная к средиземноморской, несмотря на более медленное и умеренное снижение массы тела, оказывают наилучшее влияние на прогноз у больных, страдающих ожирением. Показания для БХ должны быть существенно ограничены. Наиболее показана БХ группе лиц с СД и/или наличием ССЗ при невозможности их коррекции с помощью медикаментозных и немедикаментозных средств.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и Национального медицинского исследовательского центра кардиологии им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России.

Funding: The study was performed with the support of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia and E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology.

References / Литература

1. Neeland I, Ross R, Després J, et al; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-25. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
2. Neeland IJ, Poirier P, Després J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137(13):1391-406. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
3. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke L, et al; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. DOI:10.1161/CIR.0000000000000973.
4. Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Gritsenko OV. Metabolic health of the population: a modern view of the problem and solutions. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5896. (In Russ.) [Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружиллов М.А., Гриценко О.В. Метаболическое здо-
- ровье населения: современный взгляд на проблему и пути ее решения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5896]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5896.
5. Boone SC, van Smeden M, Rosendaal FR, et al. Evaluation of the Value of Waist Circumference and Metabolomics in the Estimation of Visceral Adipose Tissue. *Am J Epidemiol*. 2022;191(5):886-99. DOI:10.1093/aje/kwab298.
6. Omura-Ohata Y, Son C, Makino H, et al. Efficacy of visceral fat estimation by dual bioelectrical impedance analysis in detecting cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):137. DOI:10.1186/s12933-019-0941-y.
7. Gómez-Ambrosi J, González-Crespo I, Catalán V, et al. Clinical usefulness of abdominal bioimpedance (ViScan) in the determination of visceral fat and its application in the diagnosis and management of obesity and its comorbidities. *Clin Nutr*. 2018;37(2):580-9. DOI:10.1016/j.clnu.2017.01.010.
8. Okorokov PL, Vasyukova OV, Vorontsov AV. The methods for the characteristic of adipose tissue in the organism and their clinical significance. *Problems of Endocrinology*. 2014;60:53-8 (In Russ.) [Окорокров П.П., Васюкова О.В., Воронцов А.В. Методы оценки количества и распределения жировой тка-

- ни в организме и их клиническое значение. Проблемы эндокринологии. 2014;3:53-8]. DOI:10.14341/probl201460353-58.
9. Miklishanskaya SV, Zolozova EA, Safullina AA, Mazur NA. Visceral obesity in patients with different body mass indices. Therapist. 2020;8:66-70. (In Russ.) [Микилишанская С.В., Золозова Е.А., Сафуллина А.А., Мазур Н.А. Висцеральное ожирение у больных с различными индексами массы тела. Лечащий Врач. 2020; 8:66-70]. DOI:10.26295/OS.2020.19.39.011.
10. Salmón-Gómez L, Catalán V, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Relevance of body composition in phenotyping the obesities. Rev Endocr Metab Disord. 2023;24(5):809-23. DOI:10.1007/s11154-023-09796-3.
11. Samorodskaya IV, Bolotova EV, Boytsov SA. Current issues of obesity classification. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14:103-10. (In Russ.) [Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. Актуальные вопросы классификации ожирения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14:103-10]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-4-103-110.
12. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
13. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention. 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452 (In Russ.) [Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452.
14. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Obesity: assessment and tactics of patient management. Collective monograph. Moscow: Federal State Budgetary Institution "NMRC TPM" of the Ministry of Health of the Russian Federation; OOO "Silitseya-Polygraf". 2021. (In Russ.) [Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; ОО "Силицея-Полиграф". 2021].
15. Drapkina OM, Lopatin YM, Petrov VI, et al. Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National clinical guidelines. St. Petersburg, 2017. (In Russ.) [Драпкина О.М., Лопатин Ю.М., Петров В.И. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Санкт-Петербург, 2017].
16. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Stroke Council. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2021;78(5):e38-e50. DOI:10.1161/HYP.0000000000000202.
17. Shirai K, Tanaka M, Fujita T, et al. Reduction of Excessive Visceral Fat and Safety with 52-Week Administration of Lipase Inhibitor Orlistat in Japanese: Long-Term Clinical Study. Adv Ther. 2019;36(1):217-31. DOI:10.1007/s12325-018-0822-x.
18. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004;27(1):155-61. DOI:10.2337/diacare.27.1.155.
19. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA. 2014;311(1):74-86. DOI:10.1001/jama.2013.281361.
20. Ardisino M, Vincent M, Hines O, et al. Long-term cardiovascular outcomes after orlistat therapy in patients with obesity: a nationwide, propensity-score matched cohort study. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022;8(2):179-86. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa133.
21. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. Int J Mol Sci. 2018;19(10):2863. DOI:10.3390/ijms19102863.
22. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabetes Care. 2012;35(4):731-7. DOI:10.2337/dc11-1299.
23. Cwynar-Zajac Ł. Metformin — a new approach. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2021;27(2):134-40. DOI:10.5114/pedim.2021.107166.
24. Morais T, Seabra AL, Patricio BG, et al. Visceral Adipose Tissue Displays Unique Metabolomic Fingerprints in Obesity, Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5695. DOI:10.3390/ijms22115695.
25. Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, et al. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. PLoS One. 2017;12(2):e0171293. DOI:10.1371/journal.pone.0171293.
26. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013;121(1):27-31. DOI:10.1055/s-0032-1327734.
27. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. Circ Heart Fail. 2011;4(1):53-8. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556.
28. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S34-S39. DOI:10.2337/dc21-S003.
29. Li T, Providencia R, Jiang W, et al. Association of Metformin with the Mortality and Incidence of Cardiovascular Events in Patients with Pre-existing Cardiovascular Diseases. Drugs. 2022;82(3):311-22. DOI:10.1007/s40265-021-01665-0.
30. Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, Lisy K. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2017;40:31-44. DOI:10.1016/j.arr.2017.08.003.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-65.
32. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. Arch Intern Med. 2010;170(21):1892-9. DOI:10.1001/archinternmed.2010.409.
33. Bergmark BA, Bhatt DL, McGuire DK, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Metformin Use and Clinical Outcomes Among Patients With Diabetes Mellitus With or Without Heart Failure or Kidney Dysfunction: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. Circulation. 2019;140(12):1004-14. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040144.
34. Idrees Z, Cancarevic I, Huang L. FDA-Approved Pharmacotherapy for Weight Loss Over the Last Decade. Cureus. 2022;14(9):e29262. DOI:10.7759/cureus.29262.
35. Papamargaritis D, le Roux CW, Holst JJ, Davies MJ. New therapies for obesity. Cardiovasc Res. 2024;119(18):2825-42. DOI:10.1093/cvr/cvac176.
36. Moiz A, Levett JY, Filion KB, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for Weight Loss in Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Cardiol. 2024;222:121-30. DOI:10.1016/j.amjcard.2024.04.041.
37. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399-409. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
38. Bergmann NC, Davies MJ, Lingway I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. Diabetes Obes Metab. 2023;25(1):18-35. DOI:10.1111/dom.14863.
39. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med. 2023;389(24):2221-32. DOI:10.1056/NEJMoa2307563.
40. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4): 311-22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827.
41. Arbel R, Hammerman A, Azuri J. Usefulness of Empagliflozin Versus Liraglutide for Prevention of Cardiovascular Mortality. Am J Cardiol. 2018;122(6):981-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.06.010.
42. Marx N, Federici M, Schütt K, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023;44(39):4043-140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192.
43. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, et al. Surgical obesity treatment and the risk of heart failure. Eur Heart J. 2019;40(26):2131-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehz295.
44. Schiavon CA, Cavalcanti AB, Oliveira JD, et al. Randomized Trial of Effect of Bariatric Surgery on Blood Pressure After 5 Years. J Am Coll Cardiol. 2024;83(6):637-48. DOI:10.1016/j.jacc.2023.11.032.
45. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al.; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007;357(8):741-52. DOI:10.1056/NEJMoa066254.
46. Moussa O, Ardisino M, Heaton T, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. Eur Heart J. 2020;41(28):2660-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa069.
47. Stenberg E, Cao Y, Jernberg T, Näslund E. Major cardiovascular events after metabolic surgery in patients with previous heart disease with or without type 2 diabetes: a nationwide cohort study. Surgery for Obesity and Related Diseases 2022;18(7):935-42. DOI:10.1016/j.soard.2022.04.005.
48. Eliasson B, Liakopoulos V, Franzen S, et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(11):847-54. DOI:10.1016/S2213-8587(15)0033449.
49. Berk KA, Borgers H, Narverud I, et al. Differential effects of bariatric surgery and lifestyle interventions on plasma levels of Lp(a) and fatty acids. Lipids Health Dis. 2022;21(1):145. DOI:10.1186/s12944-022-01756-1.
50. Dahlberg K, Jaensson M, Cao Y, et al. Incidence of self-harm after bariatric surgery: A nationwide registry-based matched cohort study. Clin Obes. 2023;13(3):e12576. DOI:10.1111/cob.1257.

Сведения об Авторах/About the Authors

Микилишанская Софья Владимировна [Sofia V. Miklishanskaya]
eLibrary SPIN 2843-1855, ORCID 0000-0002-1009-099X

Мазур Николай Алексеевич [Nikolay A. Mazur]
eLibrary SPIN 2391-0976, ORCID 0000-0003-0984-1562