



Роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в управлении кардиометаболическим здоровьем

Демидова Т.Ю., Никитин И.Г., Кисляк О.А., Стародубова А. В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) представляют собой инновационный класс сахароснижающих препаратов, клинические эффекты которых вышли далеко за рамки гликемического контроля. Широкая распространенность рецепторов к ГПП-1 в органах и тканях организма человека обеспечивает множество значимых плейотропных эффектов арГПП-1. Результаты серии крупных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность этого класса лекарственных средств в управлении кардиометаболическим здоровьем, что определило их преферентное положение в клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета 2 типа (СД2). Особое место в линейке препаратов класса арГПП-1 занимает семаглутид в связи с его особыми дополнительными эффектами по снижению массы тела и влиянию на крупные сердечно-сосудистые исходы независимо от наличия СД2, что позволило расширить показания к их применению для лечения ожирения и снижения ССЗ и общей смертности. В статье представлен литературный обзор актуальных данных о механизмах действия и метаболических эффектах арГПП-1.

Ключевые слова: глюкагоноподобный пептид-1, ожирение, сахарный диабет 2 типа, кардиометаболическое здоровье, кардиоренометаболический синдром, кардиопротекция, плейотропные эффекты, семаглутид, хроническая сердечная недостаточность, инкретины.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Никитин И.Г., Кисляк О.А., Стародубова А. В. Роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в управлении кардиометаболическим здоровьем. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(4): 76–88. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-22



The role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cardiometabolic health management

Demidova T.Yu., Nikitin I.G., Kislyak O.A., Starodubova A.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1) represent an innovative class of hypoglycemic drugs, the clinical effects of which have gone far beyond glycemic control. The wide prevalence of GLP-1 receptors in organs and tissues of the human body provides many clinically significant pleiotropic effects of GLP-1. The results of a series of large randomized clinical trials demonstrated the high efficacy, good tolerability and safety of GLP-1 agonists in the management of cardiometabolic health, which determined their preferential position in clinical guidelines. A special place in the line of drugs of the GLP-1 receptor agonist class is occupied by liraglutide and semaglutide, due to their special additional effects on weight loss and effect on major cardiovascular outcomes, which allowed to expand the indications for their use in the treatment of obesity and reduction of CVD and overall mortality. The article presents a literature review of current data on the mechanisms of action and metabolic effects of GLP-1 receptor agonists.

Keywords: glucagon-like peptide-1, obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiometabolic health, cardiorenometabolic syndrome, cardioprotection, pleiotropic effects, semaglutide, chronic heart failure, incretins.

For citation: Demidova T.Yu., Nikitin I.G., Kislyak O.A., Starodubova A.V. The role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cardiometabolic health management. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(4): 76–88. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-22

Введение

В последние годы все больше подчеркивается значимость концепции кардио-рено-метаболического здоровья (КРМЗ) — относительно нового наднозологического понятия, отражающего тесную патогенетическую и клиническую взаимосвязь сер-

дечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД2), хронической болезни почек (ХБП) и их влияние на метаболическое здоровье в целом [1]. Кардио-рено-метаболический синдром (КРМС) является прогрессирующим состоянием, которое часто начинается в достаточно молодом воз-

расте под воздействием биологических, социальных факторов и факторов окружающей среды, приводящих к избыточному накоплению жировой ткани, что позволяет на ранних этапах рассматривать этот процесс в качестве «заболевания образа жизни» [2]. В последующем нарастающее ожирение становится моделирующим долгосрочный прогноз фундаментом для развития СД2, ХБП и ССЗ, значительно повышая риски инвалидизации и преждевременной летальности.

В настоящее время ожирение – наиболее распространенное хроническое заболевание, имеющее масштабы глобальной неинфекционной эпидемии и характеризующееся чрезвычайно высокими темпами роста во всех категориях населения. Уже сегодня 1 из 8 человек живет с ожирением, а к 2035 г., согласно прогнозам Всемирной федерации по борьбе с ожирением (World Obesity Federation), избыточный вес или ожирение будет иметь более половины населения земли [3]. При этом, еще по оценкам 2015 г., избыточная масса тела способствовала тогда 4 млн смертей во всем мире, более двух третей из которых были непосредственно вызваны ССЗ [4]. Тесная взаимосвязь ожирения, СД2 и ССЗ известна давно и обусловлена наличием у них множества общих патофизиологических механизмов, включающих нарастающую инсулинорезистентность (ИР), компенсаторную гиперинсулинемию, хроническое воспаление, дисфункцию адипоцитов и клеток эндотелия, повышение активности воспалительных цитокинов, которые вызывают увеличение в кровотоке биомаркеров органических повреждений. Кроме того, окислительный стресс, изменения в экспрессии микроРНК, эктопия жировой ткани в органы и ткани, эпигенетические изменения являются признанными факторами ускоренного развития атеросклероза, прогрессии метаболических расстройств, артериальной гипертензии (АГ) и других нарушений (рис. 1).

По мере прогрессирования метаболической дисфункции и гормональной дисрегуляции линейно нарастает неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз, что отражено в консенсусном представлении о принципах стадирования КРМС [1]. Так, состояние «условного» метаболического здоровья предложено считать 0 стадией КРМС, однако появление избыточной массы тела или ожирения немедленно трансформирует ее в стадию 1, подчеркивая важность жировой ткани в моделировании сердечного-сосудистых исходов. Таким образом, формирующаяся на фоне нарастания веса системная дисфункция жировой ткани признается решающим фактором в патофизиологии взаимосвязанных субклинических коморбидных состояний (стадия 2), прогрессирующих в развитие манифестных заболеваний (стадия 3) [1]. Иными словами, уже начиная с избыточной массы тела, каждый этап КРМС ассоциирован с прогрессирующим нарастанием риска развития ССЗ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ХБП (стадия 4), что, несомненно, привлекает особое внимание к приоритетным мишеням раннего терапевтического вмешательства, которое способно обеспечить снижение преждевременной сердечно-сосудистой и общей смертности.

Эффективная стратегия управления КРМС базируется на современном понимании сложных механизмов взаимодействия генетических, диетических и экологических факторов нарушения здорового образа жизни. Приоритетность борьбы с ожирением обусловлена признанием его значимости как критического предшественника нарушений метаболического здоровья, требующего упреждающих мер для минимизации последствий КРМС. Успешную профилактику и лечение КРМС обеспечивают междисциплинарный подход к диагностике, многофакторное терапевтическое воздействие, а также приверженность пациентов к выполнению врачебных назначений. Начиная с 0 стадии КРМС, рекомендовано соблюдение прин-



Рисунок 1. Взаимодействие различных факторов, запускающих каскад физиологических изменений, развития кардио-рено-метаболических нарушений. АГ – артериальная гипертензия; АФК – активные формы кислорода; ИР – инсулинорезистентность; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

ципов здорового образа жизни, на 1 и 2 стадиях — снижение массы тела и применение медикаментозной терапии, направленной на контроль за множественными факторами риска, а на более продвинутых 3 и 4 стадиях КРМС предлагается использование современных органопротективных фармакологических агентов.

Для лечения пациентов с СД2, в большинстве случаев уже имеющих ожирение и множественные факторы сердечно-сосудистого риска, которых относят к 3 стадии КРМС, рекомендовано 2 инновационных класса сахароснижающих препаратов — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера-2 (иНГЛТ-2), обладающие подтвержденной в исследованиях способностью снижать риск крупных сосудистых катастроф (МАСЕ) и преждевременную летальность. В то же время при лечении больных, страдающих избыточной массой тела или ожирением, доказана эффективность лишь отдельных представителей класса арГПП-1. На сегодняшний день бесспорным лидером среди препаратов этой группы является семаглутид, который совершил своеобразную революцию в терапии ожирения, продемонстрировав беспрецедентную динамику снижения массы тела в сочетании с коррекцией метаболических нарушений и факторов сердечно-сосудистого риска. Семаглутид стал первым лекарственным средством с установленной эффективностью в профилактике атеросклеротических ССЗ, ХСН, снижении риска МАСЕ и смертности у людей с ожирением. К настоящему времени опубликованы и доступны для анализа результаты исследований по оценке эффективности и безопасности семаглутида не только у пациентов с СД2 на фоне различной гипогликемизирующей терапии (программы SUSTAIN, PIONEER) [5, 6], но и у лиц с ожирением без СД2: так, серия исследований STEP [7], SELECT [8] показала схожие преимущества применения семаглути-

да на различных стадиях КРМС, открыв эру ранней профилактики кардиоваскулярных событий, начиная уже с 1 стадии — избыточной массы тела и развития ожирения.

Механизм действия и метаболические эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 при СД2

АрГПП-1 — одна из наиболее многообещающих современных опций лечения больных СД2. Изначально предназначенные для патогенетически обоснованного сахароснижающего действия при лечении СД2, препараты этого класса продемонстрировали широкий спектр позитивных эффектов в отношении различных метаболических параметров, а также множественные органопротективные свойства. Многообразие гликемических и негликемических плеiotропных эффектов арГПП-1 обусловлено широкой распространенностью рецепторов ГПП-1 в организме (рис. 2).

ГПП-1 представляет собой пептид, состоящий из 30 аминокислот и синтезирующийся энтероэндокринными L-клетками тонкого кишечника после приема пищи. Для эндогенного ГПП-1 характерен короткий период полураспада (1–2 мин.), что связано с его быстрой деградацией под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Использование фармакологических доз арГПП-1, не подвергающихся распаду под действием ДПП-4, обеспечивает повышение концентрации активного ГПП-1 в организме в 10 и более раз, что обуславливает широкую палитру гликемических и негликемических эффектов и основные сферы применения этих лекарственных средств. В настоящее время арГПП-1 преимущественно назначаются лицам, страдающим СД2, но при этом дополнительно демонстрируют высокий потенциал в борьбе с ожирением, атеросклеротическими ССЗ, ХБП инсультом и др.

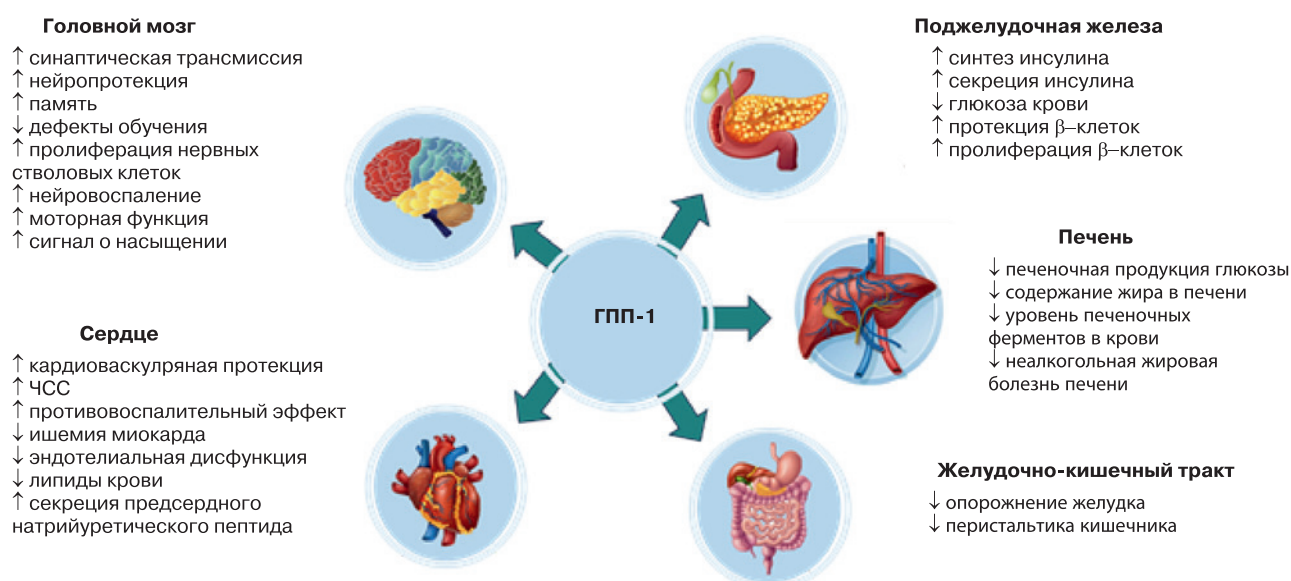


Рисунок 2. Разнообразие клинических эффектов глюкагоноподобного пептида-1 в организме. Адаптировано из [9]

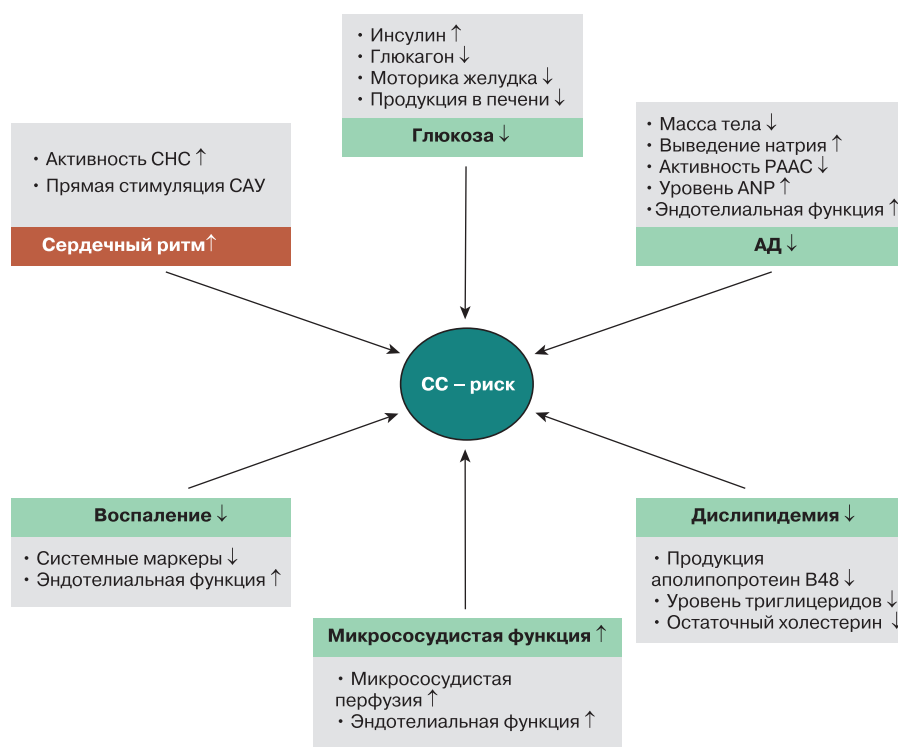


Рисунок 3. Влияние агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на метаболическое здоровье и механизм модификации суммарного кардиоваскулярного прогноза. ANP – предсердный натрийуретический пептид; АД – артериальное давление; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САУ – синоатриальный узел; СНС – симпатическая нервная система

Для лечения СД2 препараты класса арГПП-1 одобрены с 2005 г. на основании полученных доказательств их способности нормализовать уровень глюкозы крови натощак и после еды, обеспечивать достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) <7% у высокого процента лиц с СД2 без увеличения рисков гипогликемических реакций и нарастания массы тела. Убедительный дозозависимый и глюкозозависимый гипогликемизирующий эффект арГПП-1 обусловлен в первую очередь прямым взаимодействием препаратов с одноименными рецепторами островкового аппарата поджелудочной железы, последующей активацией и повышением внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), усилением экспрессии генов, участвующих в секреции инсулина. Активно стимулируя пролиферацию β-клеток, арГПП-1 могут замедлять манифестацию СД2 и его последующую перманентную прогрессию на всех этапах КРМС. При этом снижение гиперглюкаемии, происходящее как за счет прямого воздействия арГПП-1 на панкреатические α-клетки, так и путем увеличения секреции соматостатина, ассоциировано с подавлением синтеза и высвобождения глюкозы печенью, улучшением чувствительности тканей к инсулину и утилизации глюкозы. Описаны и косвенные механизмы влияния арГПП-1 на углеводный обмен, опосредованные их влиянием на блуждающий нерв и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), а также снижением массы тела. Воздействие арГПП-1 на гладкомышечные клетки

ЖКТ замедляет опорожнение желудка и моторику кишечника, снижая скорость всасывания углеводов и отсрочивая пики прандиальной гликемии. Сглаживание постпрандиальных колебаний глюкозы при введении арГПП-1 обеспечивает более физиологичную среднесуточную вариабельность гликемии, что дополняет преимущества их применения.

Другой важнейший метаболический эффект арГПП-1 – комплексное влияние на параметры жирового обмена, уменьшение уровней триглицеридов, выработки липопротеинов, а также циркулирующих хиломикронов. Особое значение среди метаболических преимуществ арГПП-1 приобретает уникальная модификация пищевого поведения, опосредованная влиянием препаратов на орексигенные и анорексигенные нейроны, модулированием центральных путей обработки вознаграждения и мотивационного поведения, поддержанием долгосрочного отрицательного энергетического баланса. Описано влияние арГПП-1 на расход энергии, усиление термогенеза, доказаны их эффекты в отношении системной активации бурой жировой ткани и улучшения функции митохондрий. К особенностям бурой жировой ткани относятся обогащенность адипоцитов митохондриями и возможность в значительной степени экспрессировать белки, активирующие β₃-адренорецептор, а также гены, связанные с термогенезом. Уменьшение висцеральной жировой ткани, превращение белой ткани в бурую, увеличение термогенеза происходит под контролем активированной 5'АМФ-киназы в вентромедиаль-

ном ядре гипоталамуса, что приводит к стимуляции поглощения свободных жирных кислот, утилизации внутриклеточных запасов гликогена и липидов и последующему истощению запасов эктопированной жировой ткани в печени, миокарде и других органах. Все это обеспечивает восстановление КРМЗ на фоне снижения массы тела, нормализацию показателей гликемии и дислипидемии, устранение липотоксичности и провоспаления и, как следствие, уменьшение риска развития коморбидных состояний (рис. 3).

Стоит подчеркнуть, что комплексные метаболические и органопротективные эффекты арГПП-1 были убедительно продемонстрированы в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших пациентов с СД2, но их влияние на долгосрочный прогноз и крупные сосудистые события доказаны лишь для отдельных молекул человеческих арГПП-1 пролонгированного действия. Большой практический интерес представляет возможность трансплантировать установленные у пациентов СД2 преимущества препаратов на лиц, страдающих только избыточной массой тела или ожирением. На сегодняшний день для лечения ожирения изучены и одобрены только

2 препарата из группы арГПП-1 – лираглутид и семаглутид. При этом они демонстрируют существенные различия в плеiotропных эффектах, способности модифицировать долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз и снижении летальности у лиц с ожирением. Доказательства сопоставимой пользы арГПП-1 на ранних этапах КРМС, еще задолго до развития СД2, открывают большие перспективы первичной профилактики таких тяжелых хронических заболеваний, сопряженных с преждевременной летальностью, как атеросклеротические ССЗ, ХСН и ХБП.

Влияние семаглутида на пищевое поведение и массу тела

Как было указано ранее, арГПП-1 обладают влиянием на пищевое поведение и способствуют снижению массы тела (рис. 4). Семаглутид относится к арГПП-1 длительного действия, обладающим выраженным эффектом по снижению веса и массы жировой ткани, в связи с чем ожирение зарегистрировано в качестве самостоятельного показания к его применению. Механизмы этого влияния до конца не ясны, но во многом могут быть обусловлены спо-

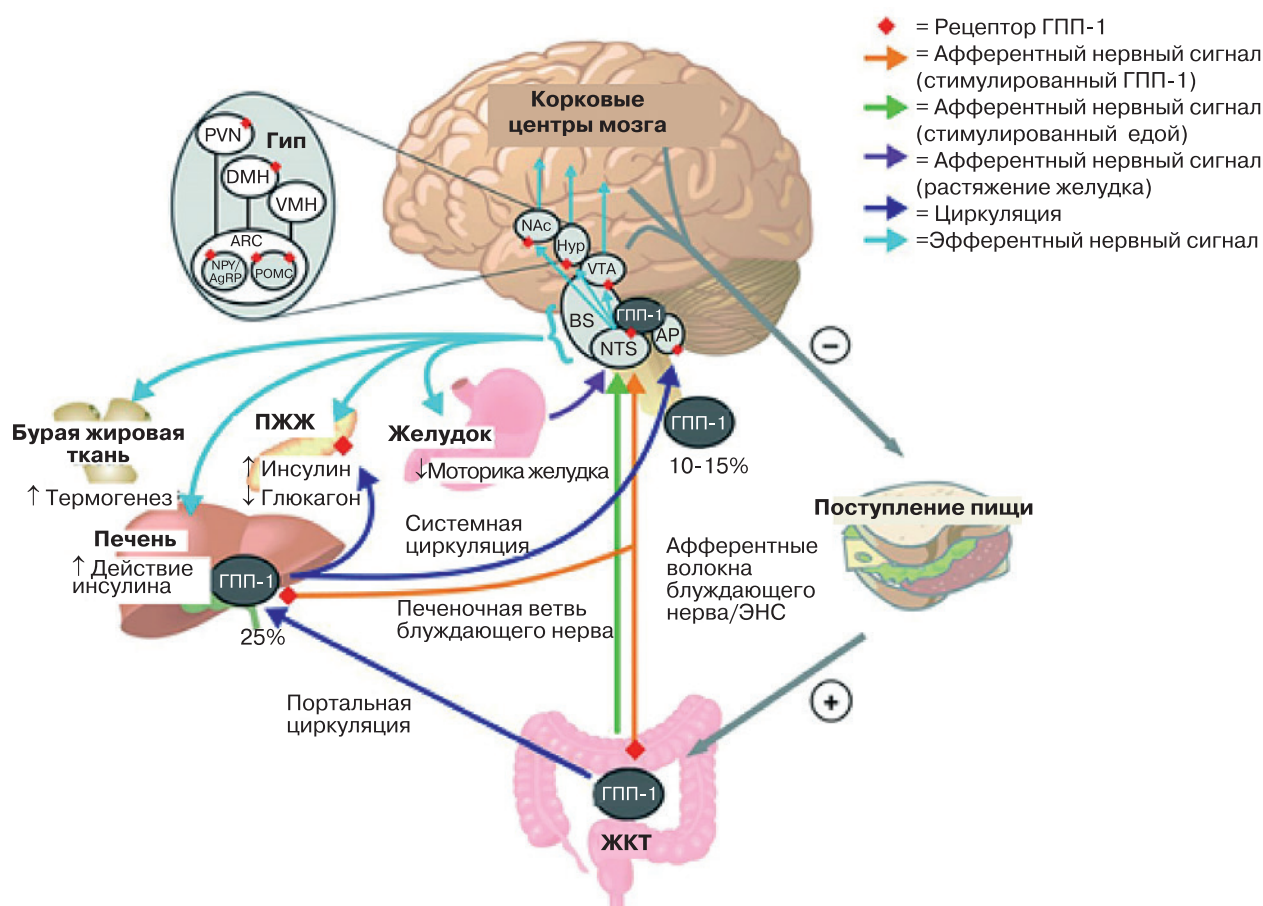


Рисунок 4. Механизмы влияния агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на пищевое поведение и массу тела. AP, area postrema – самое заднее поле; ARC – аркуатное ядро; BS – ствол мозга; VMH – вентромедиальное ядро; VTA – вентральная область покрышки; DMH – дорсомедиальное ядро; Hyp – гипоталамус; NAc – прилежащее ядро; NPY/AgRP – нейрорептид Y; агутин-пептид; NTS – ядра солитарного тракта; POMC – проопиомеланокортин; PVN – паравентрикулярное ядро; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

способностью препарата проникать через гематоэнцефалический барьер, создавать значимые концентрации в различных структурах ЦНС и модулировать области человеческого мозга, участвующие в регуляции пищевого поведения посредством первичной и вторичной активации, что снижает тягу организма к еде и уменьшает чувство голода. Показано, что семаглутид напрямую проникает в ствол головного мозга, септальные ядра и способен распространяться в глубокие и латеральные отделы гипоталамуса, достигая задней части гипоталамуса. Уменьшение потребления пищи происходит путем подавления активности орексигенных нейронов, продуцирующих NPY/агути-связанный пептид (AgRP) в дугообразном ядре, что предотвращает начало приема пищи. Также семаглутид взаимодействует с мозгом через несколько специфических участков в перивентрикулярных органах и соседних желудочках, вызывая центральную активацию c-Fos в 10 областях; данный аспект механизма действия лекарственного средства ассоциирован с прекращением приема пищи, контролируемого анорексигенными нейронами латерального парабрахияльного ядра (нейроны POMC/CART, способствующие чувству насыщения). Кроме того, действие семаглутида сопряжено со снижением предпочтения высококалорийной пищи, изменением сигнальных путей пищевого вознаграждения, улучшением контроля диеты. В совокупности это обеспечивает выраженную потерю веса и долгосрочное удержание достигнутого результата [10–12].

Таким образом, предполагаемые механизмы действия семаглутида на вес включают как центральные (реализуемые через прямую активацию рецепторов ГПП-1 в структурах головного мозга), так и периферические эффекты. Косвенное влияние семаглутида на модулирование сигналов сытости и голода может осуществляться, как было отмечено ранее, через блуждающий нерв и опосредовано секрецией РYY, холецистокинина, инсулина и лептина, [13] замедлением опорожнения желудка и моторики тонкого кишечника [14].

Возможности семаглутида в лечении ожирения

На сегодняшний день наиболее результативным в плане снижения массы тела среди всех препаратов, в том числе среди арГПП-1, является семаглутид, эффективность и безопасность которого у лиц с ожирением без СД2 подтверждены в серии клинических исследований STEP (The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) [7]. Подкожное введение семаглутида в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю в течение 68–104 нед. приводило к снижению веса в среднем на 14,9–17,4% у участников без СД и к улучшению кардиометаболических факторов риска, физических функций и качества жизни [7]. Было установлено, что семаглутид 2,4 мг вызывает стойкое снижение веса

за счет рекомпозиции тела и уменьшения висцерального жира. При этом в STEP-2 было показано, что профиль безопасности 2,4 мг семаглутида оказался аналогичен 1,0 мг семаглутида для подкожного введения и перорального приема. О случаях гипогликемии сообщалось нечасто, что стало обнадеживающим фактом для назначения семаглутида пациентам без СД2. По результатам исследования STEP-5, которое проходило в течение 104 нед. (предыдущие исследования этой серии длились 68 нед.), в группе семаглутида по сравнению с плацебо значительно большая доля участников достигла и удерживала снижение веса на $\geq 5\%$ по сравнению с исходным уровнем на 104-й неделе (77,1 против 34,4%; $p < 0,0001$; рис. 5) [15].

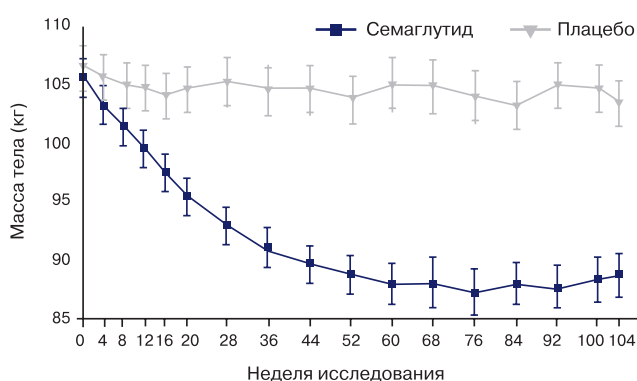


Рисунок 5. Динамика массы тела за период наблюдения (104 нед.) у лиц с ожирением в группах использования семаглутида и плацебо в исследовании STEP-5 [15]

По данным STEP-5, применение семаглутида по сравнению с плацебо также было ассоциировано с более выраженным снижением окружности талии (–14,4 против –5,2 см, $p < 0,0001$) и систолического АД (–5,7 против –1,6 мм рт. ст., $p = 0,01$). В этих исследованиях использование семаглутида также привело к улучшению показателей диастолического АД, С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов и параметров гликемического контроля (HbA1c, глюкозы плазмы натощак, инсулина сыворотки натощак) [15]. Была выявлена значимая роль семаглутида в профилактике развития СД2. Так, согласно результатам STEP-1 и STEP-4, постоянное применение семаглутида 2,4 мг 1 раз в неделю в течение не менее 68 нед. может снизить 10-летний риск развития СД2 более чем на 60% [7]. В STEP-5 также была показана эффективность препарата в дозе 2,4 мг в профилактике развития СД2 как при исходном наличии предиабета (79,7% пациентов достигли нормогликемии к 104-й неделе исследования против 37,0% в группе плацебо), так и при отсутствии каких-либо нарушений углеводного обмена (на фоне терапии семаглутидом в ходе наблюдения развитие предиабета было зарегистрировано в 1,4% случаев,

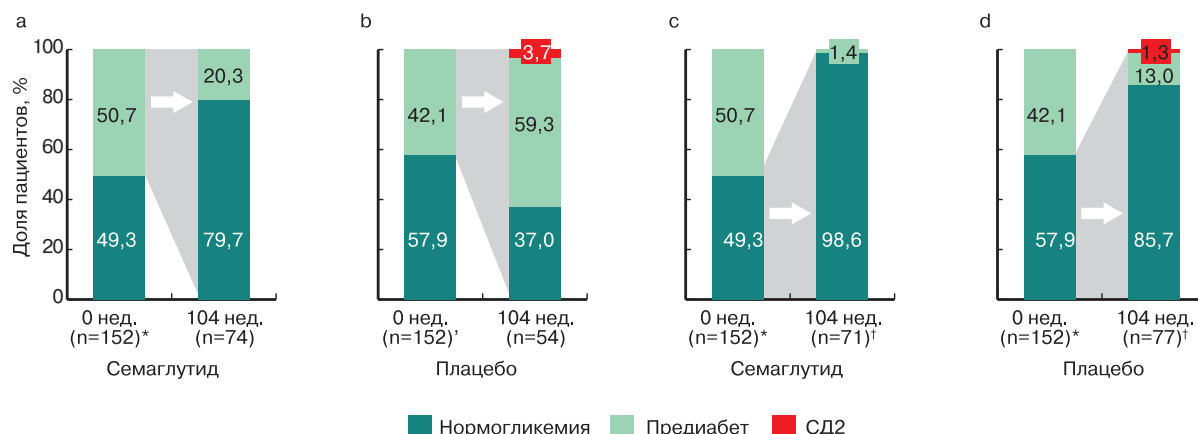


Рисунок 6. Динамика гликемического статуса за период наблюдения (104 нед.) в группах с исходным предиабетом и нормогликемией в исследовании STEP-5 [15]

в то время как в группе плацебо этот показатель составил 13,0%; рис. 6) [15].

В октябре 2024 г. в нашей стране впервые был зарегистрирован отечественный воспроизведенный препарат семаглутида для лечения ожирения и избыточной массы тела у людей с факторами риска – Семавик® Некст (ЛП-№ (007099)-(РГ-RU) от 03.10.2024). Согласно инструкции по применению, Семавик® Некст показан взрослым пациентам с исходным индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (ожирение) или ≥ 27 , но < 30 кг/м² (избыточная масса тела) при наличии по крайней мере одной сопутствующей патологии: дисгликемии (предиабета или СД2), АГ, дислипидемии, обструктивного апноэ во сне или сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Выполненное исследование по сравнению фармакокинетики, биоэквивалентности, безопасности и переносимости Семавик® Некст и оригинального семаглутида Wegovy продемонстрировало, что исследуемые препараты могут быть признаны биоэквивалентными и одинаково безопасными. Исследования проводились в параллельных группах здоровых добровольцев мужского пола с однократным введением исследуемых препаратов в дозе 0,25 мг (для концентрации 0,68 мг/мл) и 0,5 мг (для концентрации 3,2 мг/мл). Определение концентраций семаглутида в биообразцах сыворотки крови человека осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием.

Было установлено, что значения 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношений геометрических средних основных параметров фармакокинетики семаглутида составляют 90,22–110,29 и 86,48–108,98% для AUC_{0-t} и C_{max} семаглутида в концентрации 0,68 мг/мл и 90,62–115,71 и 92,86–113,51% для AUC_{0-t} и C_{max} семаглутида в концентрации 3,2 мг/мл [16]. Полученные результаты сопоставления фармакокинетики препарата Семавик® Некст и оригинального семаглутида Wegovy наглядно представлены на рис. 7.

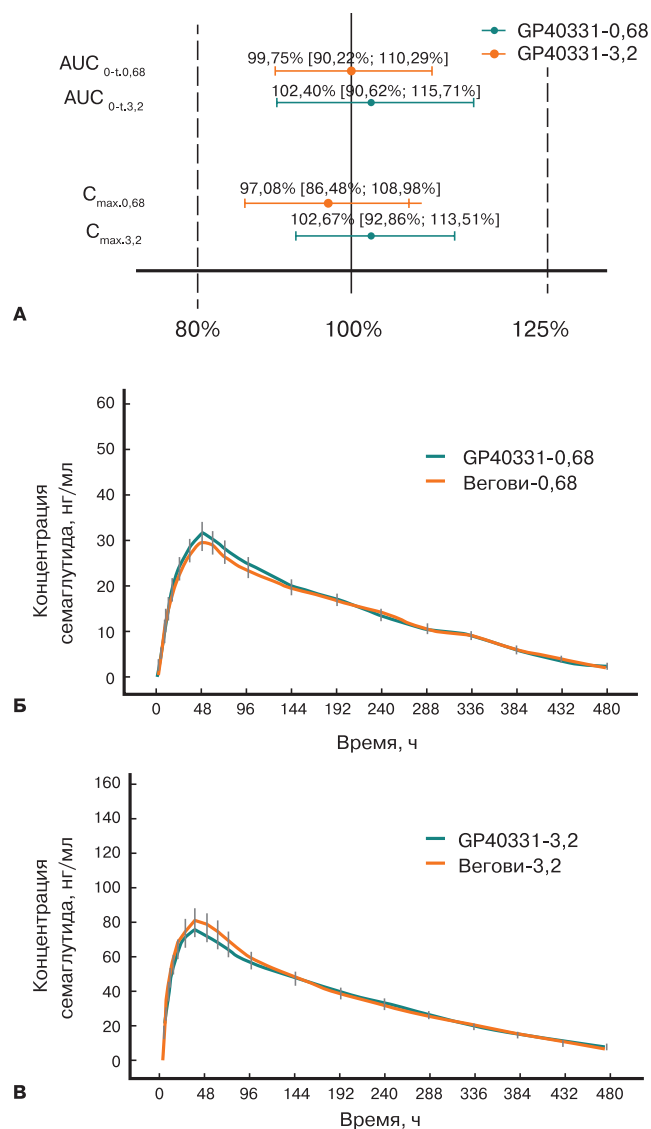


Рисунок 7. Результаты сравнения фармакокинетики препарата Семавик® Некст и оригинального препарата Wegovy.

Примечание: **А.** 90% доверительные интервалы для первичных конечных точек фармакокинетики семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл; **Б.** Усредненные фармакокинетические профили семаглутида (0,68 мг/мл) в линейных координатах. **В.** Усредненные фармакокинетические профили семаглутида (3,2 мг/мл) в линейных координатах. Адаптировано из [16]

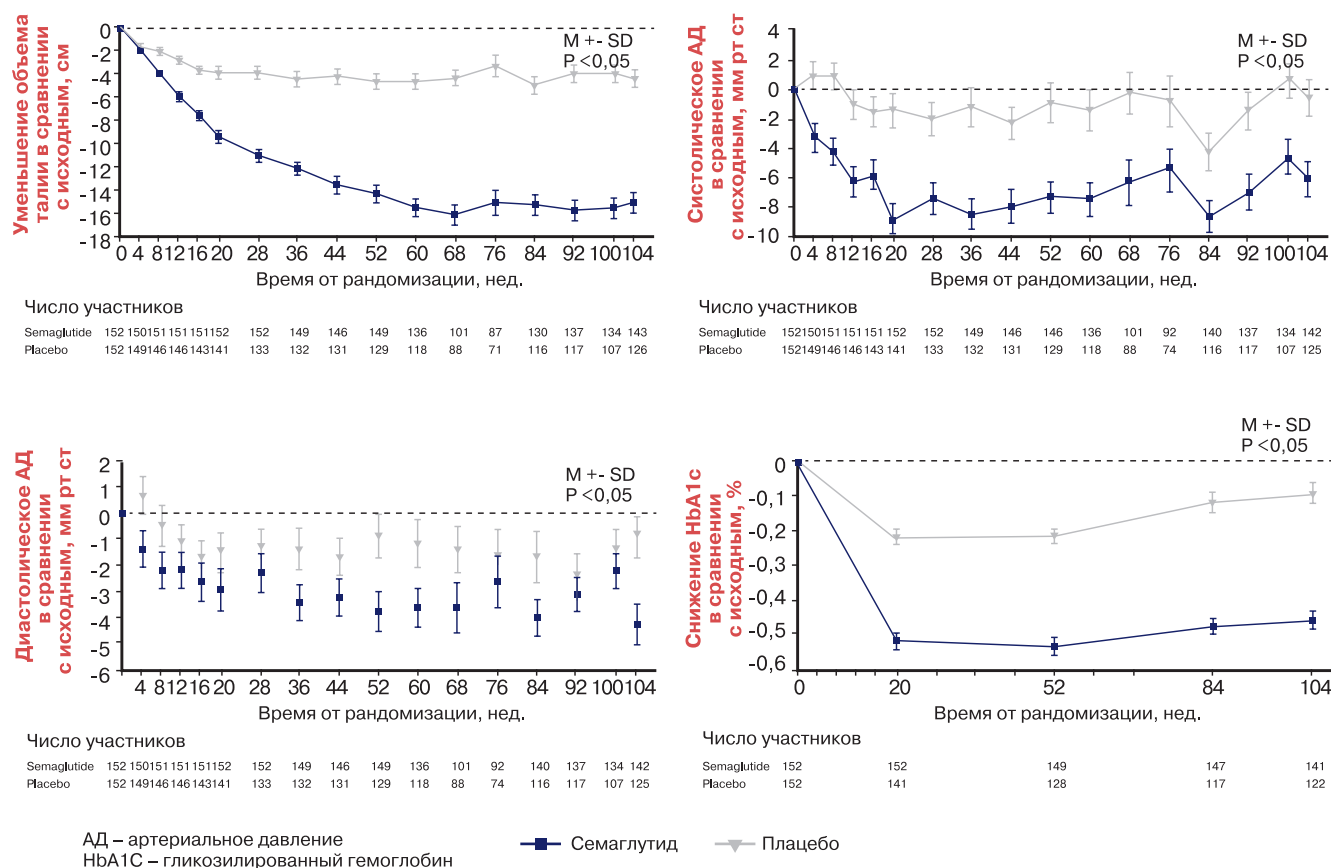


Рисунок 8. Кардиометаболические показатели у взрослых с избыточной массой тела или ожирением: результаты исследования STEP 5 [16]

Наличие доступного отечественного препарата семаглутида в широкой линейке концентраций позволит эффективнее лечить пациентов с ожирением и избыточной массой тела, осуществляя раннюю профилактику КРМС.

Влияние семаглутида на кардиоваскулярные риски у пациентов с СД2 и ожирением

Экспертами всех уровней общепризнано, что в лечение больных СД2 с установленными атеросклеротическими ССЗ или с факторами высокого риска развития ССЗ, ХБП, ожирением арГПП-1 должны быть интегрированы в качестве приоритетного класса препаратов. Эта рекомендация имеет высокий уровень доказательности, так как базируется на данных множества РКИ, где арГПП-1 показали выраженную эффективность по сравнению с другими противодиабетическими средствами. АрГПП-1 комплексно влияют на факторы сердечно-сосудистого риска: улучшение гликемического контроля, уменьшение массы тела, снижение АД за счет увеличения натрийуреза и ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение концентрации ЛПНП и триглицеридов в плазме. Длительное применение семаглутида вызывало улучшение функции эндотелия и релаксации сосудов, стимуляцию высвобождения оксида азота и снижения уровня свободных радикалов. Результаты целой серии CVOT-исследований —

LEADER (лираглутид) [17], SUSTAIN-6 (семаглутид) [18], REWIND (дулаглутид) [19] и PIONEER (пероральный семаглутид) [6] — подтвердили самостоятельные органопротективные эффекты арГПП-1 и их способность снижать у пациентов с СД2 риск развития крупных сердечно-сосудистых событий (MACE). При этом результаты исследования SUSTAIN-6, включавшего пациентов с СД2 и высоким риском развития ССЗ, выделили семаглутид из линейки «одноклассников», показав наиболее значимое снижение риска MACE на фоне его применения: этот показатель составил 26%, включая снижение риска нефатального инсульта на 39% (отношение рисков 0,61; 95% ДИ: 0,38–0,99; $p = 0,04$) [18].

Выраженные кардиопротективные свойства семаглутида были достигнуты и у лиц с ожирением без СД2, которым препарат назначался в более высоких дозах. В частности, первые положительные эффекты семаглутида на основные кардиометаболические параметры были выявлены в исследовании STEP-5 [15] при назначении в дозе 2,4 мг пациентам с ожирением. У исследуемых наблюдалось улучшение показателей липидного профиля (снижение общего холестерина на 4,6%, ЛПНП на 5,3%, триглицеридов на 18,3%, повышение уровня ЛПВП на 4,9%), АД, HbA1c, частоты сердечных сокращений, окружности талии (рис. 8 и 9).

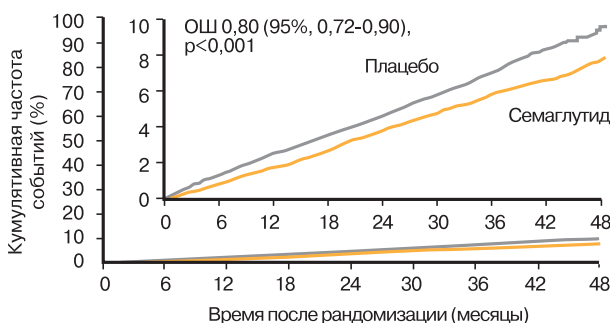


Рисунок 9. Возможности семаглутида 2,4 мг в нормализации уровней гликемии и инсулина. Адаптировано из [15]

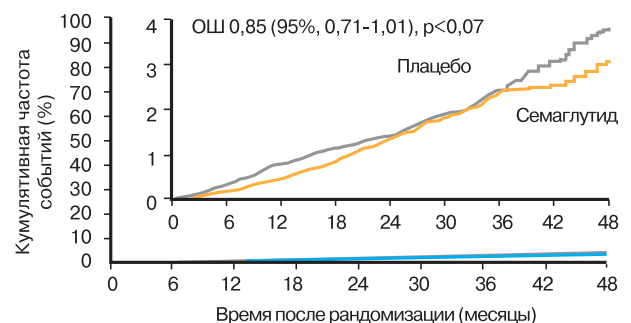
Изучение кардиопротективных возможностей семаглутида у лиц с ожирением без СД2 получило дальнейшее развитие в исследовании SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity) [8], опубликованном в 2023 г. Согласно полученным данным, в когорте пациентов с избыточной массой тела и атеросклеротическими ССЗ, нуждающихся во вторичной профилактике (больные с инфарктом миокарда, инсультом в анамнезе, симптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей, ампутацией или реваскуляризацией в анамнезе), применение семаглутида в дозе 2,4 мг снижает риск больших кардиоваскулярных

осложнений на 20%. В исследование вошли 17 604 взрослых пациента с ИМТ ≥ 27 кг/м² и имеющимися ССЗ, но без СД. У 2/3 участников на момент начала исследования был предиабет (HbA1c 5,7–6,5%), у 1/3 — нормальный уровень глюкозы. В группе, получавшей семаглутид, уровень HbA1c снизился на 0,32% по сравнению с плацебо. Первичной конечной точки (MACE) достигли 6,5% пациентов, получавших терапию семаглутидом, по сравнению с 8% участников из контрольной группы. Это соответствовало снижению риска на 20% на фоне применения семаглутида (коэффициент рисков 0,80; 95% ДИ: 0,72–0,90; $p < 0,001$; рис. 10). По данным анализа безопасности,

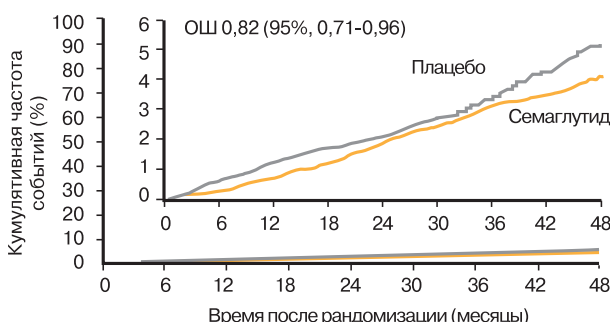
А. Первичная конечная сердечно-сосудистая точка



В. Смерть от сердечно-сосудистых причин



С. Первичная конечная точка исходов СН



Д. Смерть от любых причин

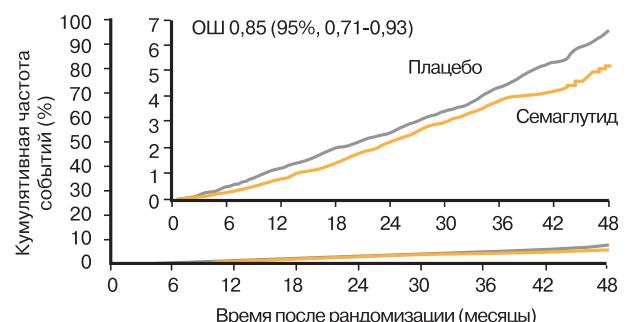


Рисунок 10. Клинические исходы при применении семаглутида по сравнению с плацебо, полученные в исследовании SELECT.

Примечание: **А** — кумулятивная частота первичной сердечно-сосудистой комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт); **В** — кумулятивная частота первой вторичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин); **С** — кумулятивная частота второй вторичной конечной точки (сердечная недостаточность, смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация или срочный визит к врачу по поводу сердечной недостаточности); **Д** — кумулятивная частота третьей вторичной конечной точки (смерть от любой причины) [8]

нежелательные явления, ставшие причиной отказа от терапии, были зарегистрированы у 16,6% пациентов в группе семаглутида по сравнению с 8,2% на фоне использования плацебо ($p < 0,001$).

Полученные результаты озаглаивали принципиальное изменение подхода к лечению ожирения и профилактике КРМС на более раннем этапе его развития.

Механизмы снижения МАСЕ на фоне применения семаглутида, по-видимому, связаны с активацией рецепторов ГПП-1 в сердечной мышце и нейроэндокринных центрах, регулирующих сердечно-сосудистую систему. Улучшение кардиальной функции может осуществляться через стимуляцию вазодилатации, подавление апоптоза и повышение поступления глюкозы в кардиомиоциты. Важную роль играет модуляция эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани, которая под влиянием арГПП-1 приобретает свойства бурой жировой ткани, снижая местное хроническое воспаление и процессы атерогенеза. В экспериментальных работах на животных с СД2 и без него был подтвержден ряд положительных метаболических эффектов арГПП-1, включая уменьшение воспаления, улучшение функции эндотелия, стабильность бляшек и уменьшение агрегации тромбоцитов [20].

В продолжение изучения кардиопротективных возможностей семаглутида у лиц без диабета в 2023 г. завершилось исследование STEP-HFrEF, оценивавшее эффективность применения препарата у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) и ожирением без СД2 [21]. Годом позже были опубликованы результаты исследования STEP-HFrEF DM [22], изучавшего течение ХСНсФВ у пациентов с ожирением и СД2. Исследование STEP-HFrEF [21] показало преимущества применения семаглутида по сравнению с группой сравнения. Среднее изменение уровня клинического сводного балла опросника по кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ-CSS) в группах семаглутида и плацебо составило 16,6 и 8,7 балла ($p < 0,001$), среднее изменение расстояния 6-минутной ходьбы — 21,5 и 1,2 м соответственно ($p < 0,001$). При анализе иерархической комбинированной конечной точки семаглутид также показал лучшие результаты, чем плацебо. Таким образом, у пациентов с ХСНсФВ и ожирением лечение семаглутидом (2,4 мг) привело к более выраженному уменьшению симптомов и физических ограничений, более значимому улучшению физической активности и более существенной потере веса. В STEP-HFrEF DM [22] были получены аналогичные результаты: терапия семаглутидом также обеспечивала более выраженное снижение симптомов и физических ограничений, связанных с ХСН.

В подтверждение полученных эффектов семаглутида в отношении ХСН в сентябре 2024 г. был представлен субанализ ранее упомянутого исследования SELECT, посвященный оценке риска ХСН I–II функ-

ционального класса. Согласно его данным, применение семаглутида ассоциировалось с уменьшением риска МАСЕ вне зависимости от типа ХСН, снижением риска сердечно-сосудистой смерти и исходов, связанных с ХСН. Также отмечалось практически достигшее достоверности снижение общей смертности (отношение шансов 0,81; 95% ДИ: 0,66–1,00) [23].

Заключение

Своевременная инициация правильно выбранных терапевтических интервенций может иметь решающее значение для эффективного управления КРМС. Актуальная стратегия профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов основана на признании роли ожирения как ключевого раннего дефекта КРМЗ, который можно модулировать с помощью современных инструментов. До последнего времени необходимость использования арГПП-1 была утверждена лишь на поздних этапах КРМС — на 3 стадии при уже имеющемся СД2 или на 4 стадии при наличии СД2 и ССЗ. Так, согласно имеющимся алгоритмам, арГПП-1 необходимо применять в качестве терапии первой линии в сочетании с метформином при лечении пациентов с СД2 с установленными АССЗ или высоким кардиоваскулярным риском. Однако последние полученные данные об эффективности семаглутида в снижении МАСЕ и летальности у лиц с ожирением и регистрация новых показаний к его применению перемещает акцент в управлении кардиометаболическим здоровьем на более ранние этапы КРМС. Например, The Obesity Society Guidelines рекомендуют использовать арГПП-1 для снижения веса, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, связанными с ожирением. АрГПП-1 следует рассматривать как вариант терапии второй линии после модификации образа жизни или как препарат первой линии для людей с морбидным ожирением. В научном заявлении Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) также признается, что арГПП-1 могут быть эффективными в лечении ожирения, особенно у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска. Таким образом, сегодня мы уже видим некоторые шаги по признанию семаглутида в качестве инструмента для активного модулирования КРМЗ, начиная уже с ранних этапов кардиометаболического континуума.

Появление на фармрынке отечественного семаглутида для подкожного введения в широкой линейке концентраций значимо расширит доступность эффективного лечения пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Следует помнить, что назначение инъекционного семаглутида в большой дозировке требует соблюдения схем титрации, длительной оценки переносимости, однако эта терапия на сегодняшний день обеспечивает высокую эффективность в управлении КМЗ и повышении качества жизни пациентов.

Литература/References

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL et al.; American Heart Association. Cardiovascular-kidney-metabolic health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 148(20): 1606–35. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184.
2. Larque E, Labayen I, Flodmark CE et al. From conception to infancy: Early risk factors for childhood obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(8): 456–78. doi: 10.1038/s41574-019-0219-1.
3. World Obesity Federation. World obesity atlas 2023. URL: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19> (date of access – 01.12.2024).
4. The GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017; 377(1): 13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
5. Jendle J, Birkenfeld AL, Polonsky WH et al. Improved treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly semaglutide in the SUSTAIN trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(10): 2315–26. doi: 10.1111/dom.13816.
6. Ishii H, Hansen BB, Langer J et al. Effect of orally administered semaglutide versus dulaglutide on diabetes-related quality of life in Japanese patients with type 2 diabetes: The PIONEER 10 randomized, active-controlled trial. *Diabetes Ther*. 2021; 12(2): 613–23. doi: 10.1007/s13300-020-00985-w
7. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021; 384(11): 989–1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
8. Irfan H. Obesity, cardiovascular disease, and the promising role of semaglutide: Insights from the SELECT trial. *Curr Probl Cardiol*. 2024; 49(1 Pt A): 102060. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102060.
9. Peng W, Zhou R, Sun ZF et al. Novel insights into the roles and mechanisms of GLP-1 receptor agonists against aging-related diseases. *Aging Dis*. 2022; 13(2): 468–90. doi: 10.14336/AD.2021.0928.
10. Wharton S, Batterham RL, Bhatta M et al. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity (Silver Spring)* 2023; 31(3): 703–15. doi: 10.1002/oby.23673.
11. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight*. 2020; 5(6): e133429. doi: 10.1172/jci.insight.133429.
12. [Xi Y, Xinyao H, Xiangguo L. Systematic review of the effect of semaglutide on weight loss in non-diabetic overweight or obese adults. *Guangxi Med* 2022; 44: 2285–91 (In Chinese)].
13. Tamayo-Trujillo R, Ruiz-Pozo VA, Cadena-Ullauri S et al. Molecular mechanisms of semaglutide and liraglutide as a therapeutic option for obesity. *Front Nutr*. 2024; 11: 1398059. doi: 10.3389/fnut.2024.1398059.
14. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2022; 57: 101351. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101351.
15. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M et al.; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: The STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022; 28(10): 2083–91. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4.
16. Листок-вкладыш – информация для пациента. Семавик® Некст, 0,25 мг/доза, раствор для подкожного введения. Семавик® Некст, 0,5 мг/доза, раствор для подкожного введения. Семавик® Некст, 1 мг/доза, раствор для подкожного введения. Семавик® Некст, 1,7 мг/доза, раствор для подкожного введения. Семавик® Некст, 2,4 мг/доза, раствор для подкожного введения. Соответствует экспертному отчету от 01.10.2024, № 21153 (последовательность 0002).
17. 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.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
19. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 121–30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
20. Aldiss P, Davies G, Woods R et al. 'Browning' the cardiac and perivascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2017; 228: 265–74. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.074.
21. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA et al. Design and baseline characteristics of STEP-HFpEF program evaluating semaglutide in patients with obesity HFpEF phenotype. *JACC Heart Fail*. 2023; 11(8 Pt 1): 1000–10. doi: 10.1016/j.jchf.2023.05.010.
22. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA et al.; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024; 390(15): 1394–407. doi: 10.1056/NEJMoa2313917.
23. Deanfield J, Verma S, Scirica BM et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: A pre-specified analysis of the SELECT trial. *Lancet* 2024; 404(10454): 773–86. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

*Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com.

Никитин Игорь Геннадиевич – заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-1699-0881; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Кисляк Оксана Андреевна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-2028-8748

Стародубова Антонина Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-9262-9233

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: t.y.demidova@gmail.com

Рукопись получена 29.10.2024. Рецензия получена 21.11.2024. Принята к публикации 25.11.2024.

Conflict of interest. The authors of the article declare that there is no conflict of interest.

*Tatiana Y. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-1699-0881; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Oksana A. Kislyak – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2028-8748

Antonina V. Starodubova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-9262-9233

*Corresponding author: t.y.demidova@gmail.com

Received: 29.10.2024. Revision Received: 21.11.2024. Accepted: 25.11.2024.