



Разнообразие плеiotропных эффектов семаглутида: от потенциальных механизмов к реальным клиническим результатам

Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Ширнина М.Е.

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

Современная кардио-рено-метаболическая стратегия в наблюдении и лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) обязывает клинициста все чаще отдавать предпочтение ранней комбинированной терапии, которая обеспечивает не только надежный и безопасный гликемический контроль, но и протекцию в отношении кардиоренальных осложнений заболевания. К препаратам, удовлетворяющим этим требованиям, относятся ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), которые демонстрируют не только высокий профиль эффективности и безопасности, но и снижение риска основных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и летальности. Более того, на сегодняшний день известно, что плеiotропные эффекты этих препаратов не ограничиваются рамками кардиоренальной протекции. В этой статье обсуждаются новейшие данные об эффектах арГПП-1, которые открывают совершенно неожиданные перспективы в применении этих препаратов, такие как лечение хронической сердечной недостаточности, неалкогольной жировой болезни печени и нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, инкретины, ожирение, сахарный диабет 2 типа, плеiotропные эффекты, семаглутид, хроническая сердечная недостаточность, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Ширнина М.Е. Разнообразие плеiotропных эффектов семаглутида: от потенциальных механизмов к реальным клиническим результатам. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 20–30. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-03



Diversity of pleiotropic effects of semaglutide: From potential mechanisms to real clinical outcomes

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya., Shirnina M.E.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The new cardio-reno-metabolic strategy in the monitoring and treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) obliges the clinician to increasingly prefer early combination therapy, which provides not only reliable and safe glycemic control, but also protection against cardio-renal complications of T2DM. The drugs that meet these requirements are sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, which have shown not only a high efficacy and safety profile, but also a reduced risk of major cardiovascular diseases, chronic kidney disease and mortality. Moreover, it is currently known that the pleiotropic effects of these drugs are not limited to cardio-renal protection. This article discusses the latest data on the effects of GLP-1 receptor agonists, which open up completely unexpected prospects for the use of these drugs, such as the treatment of heart failure, non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis and neurodegenerative diseases.

Key words: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, incretins, obesity, type 2 diabetes mellitus, pleiotropic effects, semaglutide, chronic heart failure, atherosclerotic cardiovascular diseases.

For citation: Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya., Shirnina M.E. Diversity of pleiotropic effects of semaglutide: From potential mechanisms to real clinical outcomes. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 20–30. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-03

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — тяжелое, многофакторное, перманентно прогрессирующее метаболическое заболевание, распространенность которого в настоящее время достигла масштабов мировой неинфекционной эпидемии. Расширение представлений о многогранности патогенеза СД2, понимание единых патофизиологических механизмов развития

микро- и макрососудистых осложнений, хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также появление органопротективных и жизнесберегающих противодиабетических препаратов, обладающих множеством плеiotропных эффектов, существенно изменили современную парадигму лечения СД2, сфокусировав внимание на комплексном кардио-рено-метаболическом подходе [1].

Современные алгоритмы и клинические рекомендации по ведению пациентов СД2 акцентируют внимание на важности комбинированной сахароснижающей терапии для безопасного достижения гликемических целей, коррекции классических факторов сердечно-сосудистого риска и управлении массой тела, что диктует потребность раннего назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Применение этих групп препаратов направлено на достижение целевых уровней гликемии и плеiotропных эффектов, своевременную органопroteкцию и лечение коморбидных состояний, таких как атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП) и ожирение. В настоящее время использование иНГЛТ-2 и арГПП-1 выходит за рамки исключительно СД2, охватывая различные терапевтические области.

АрГПП-1 представляют собой инновационный класс сахароснижающих препаратов, разработанный целенаправленно для патогенетически обоснованного лечения пациентов СД2 и позволяющий достигать выраженной динамики уровня глюкозы крови,

натид) и аналоги человеческого ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) короткого и длительного действия. Будучи очень схожими по своему выраженному сахароснижающему эффекту и значимому действию на динамику уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) при СД2, препараты внутри каждой из этих подгрупп в то же время характеризуются неоднородными плеiotропными эффектами и различным влиянием на крупные сердечно-сосудистые конечные точки MACE. Так, лираглутид в исследовании LEADER, дулаглутид в REWIND и семаглутид в SUSTAIN продемонстрировали благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему и почки, достоверное снижение MACE и почечных исходов, в то время как в программах EXCEL (эксенатид) и ELIXA (ликсисенатид) была установлена «не меньшая безопасность» соответствующих препаратов по сравнению с плацебо.

Кроме того, арГПП-1 показали чрезвычайно интересный спектр негликемических плеiotропных эффектов, обусловленных локализацией одноименных рецепторов в различных органах и тканях, что расширило горизонты улучшения глобального прогноза при СД2 (рис. 1). В первую очередь назначение арГПП-1 создает

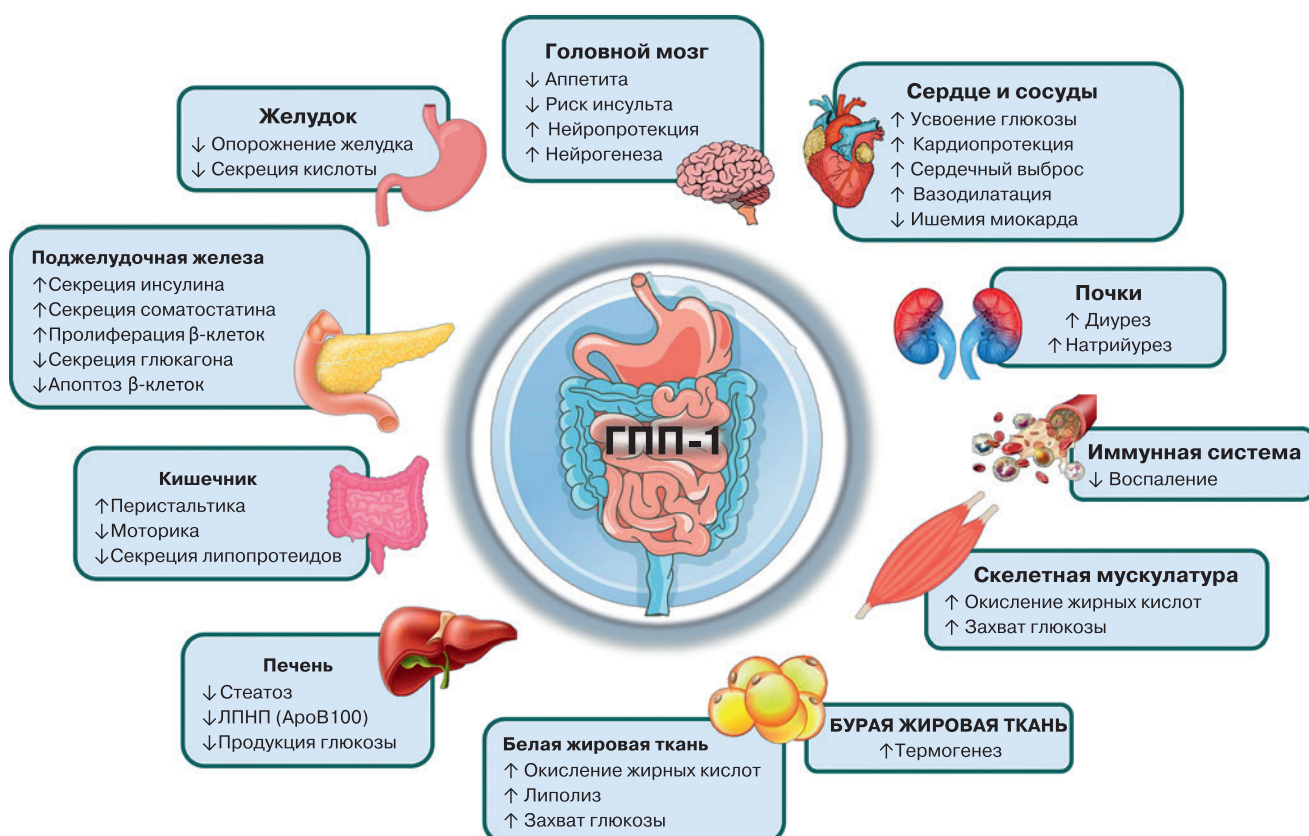


Рисунок 1. Эффекты ГПП-1. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ApoB100 – аполипопротеин B-100. Адаптировано из [2]

сопоставимой с эффектами инсулина, но без гипогликемических реакций и высокой вариабельности гликемического профиля [2]. АрГПП-1 – гетерогенная группа лекарственных средств, которые подразделяются на производные эксенатида-4 (эксенатид, ликсисе-

возможность достижения многофакторного контроля у пациентов СД2 путем клинически значимого снижения уровней артериального давления (АД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), что повышает эффективность профильной терапии [3]. Сле-

дующий значимый эффект препаратов этой группы – влияние на массу тела, изменение пищевого поведения, моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Следует подчеркнуть, что именно выраженное снижение массы тела на фоне терапии определенными арГПП-1 стало следующим ключевым направлением для их клинического использования, зарегистрированным в качестве самостоятельного показания к применению (семаглутид и лираглутид) [4]. Среди плеiotропных эффектов арГПП-1 описаны не только кардио- и нефропротективные свойства, но и гепатопротективное действие при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и стеатогепатите, нейропротективное действие, а также влияние на аддиктивное поведение.

Целью настоящего обзора стало обобщение плеiotропных эффектов семаглутида, включая анализ доказательной базы, касающейся первичной и вторичной профилактики ССЗ как у пациентов с СД2, так и с ожирением, а также ряда других дополнительных свойств этого арГПП-1 в отношении различных органов и систем.

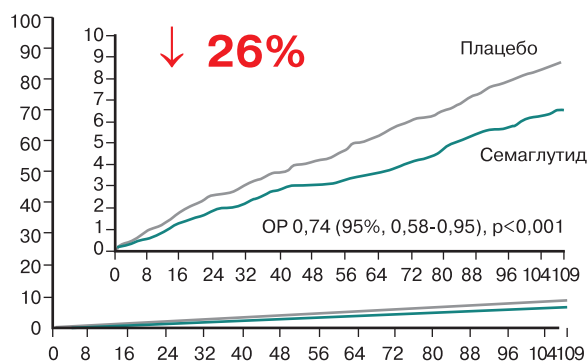
Кардиопротективные эффекты семаглутида

В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) выдвинуло требование, согласно которому новые сахароснижающие

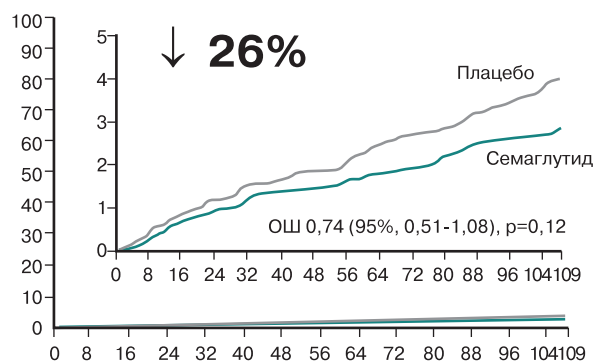
препараты необходимо изучить в отношении сердечно-сосудистой безопасности в рамках многоцентровых клинических исследований, открыв эру CVOT-исследований.

Впервые кардиопротективные эффекты семаглутида у пациентов с СД2 были продемонстрированы в специально спланированном исследовании SUSTAIN-6. Первичная составная конечная точка включала нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смертность от ССЗ. В исследование были включены 3297 пациентов с СД2, медиана наблюдения составила 104 нед. Важно отметить, что у большинства участников (83%) уже имелись установленные ССЗ, что свидетельствовало о высокой степени риска в исследуемой популяции. Применение семаглутида привело к снижению MACE на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,58–0,95; $p < 0,001$). Смертность от сердечно-сосудистых причин и риск нефатального инфаркта миокарда не различались статистически значимо между группами семаглутида и плацебо. Наиболее неожиданным и важным результатом SUSTAIN-6 оказалось снижение риска инсульта на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,99; $p = 0,04$) при применении семаглутида [5] (рис. 2). Результаты программы SUSTAIN послужили основанием для одобрения семаглутида не только для лечения СД2, но и снижения риска больших ССЗ у этой категории пациентов.

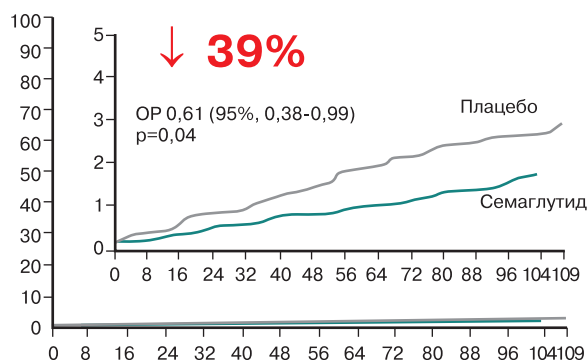
А. Первичная конечная сердечно-сосудистая точка



В. Нефатальный инфаркт миокарда



С. Нефатальный инсульт



Д. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний

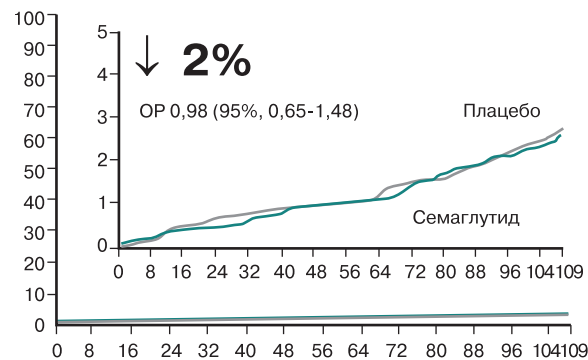


Рисунок 2. Клинические исходы при применении семаглутида по сравнению с плацебо, полученные в исследовании SUSTAIN-6. Примечание: А – кумулятивная частота первичной сердечно-сосудистой комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт); В – кумулятивная частота нефатального инфаркта миокарда; С – кумулятивная частота нефатального инсульта; Д – кумулятивная частота сердечно-сосудистой смертности

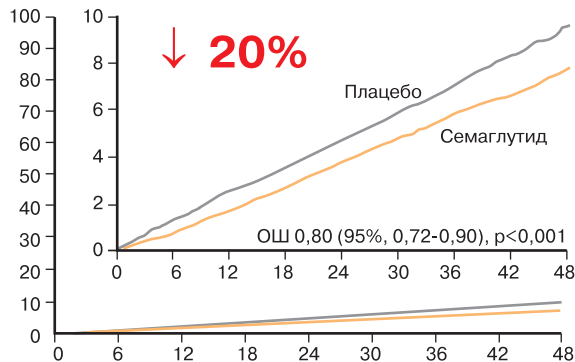
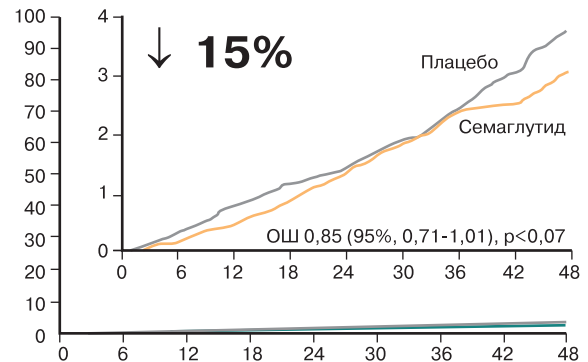
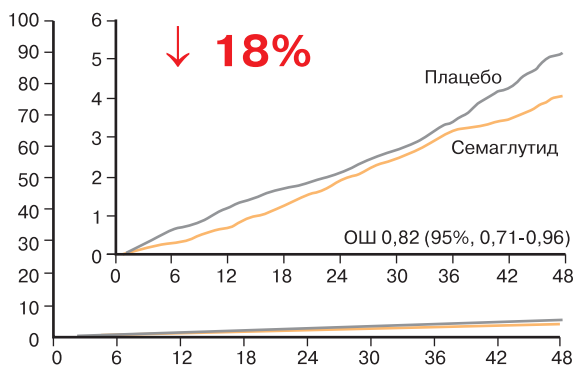
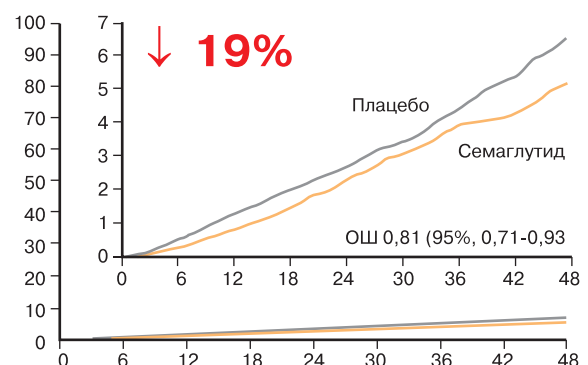
А. Первичная конечная сердечно-сосудистая точка**В. Смерть от сердечно-сосудистых причин****С. Первичная конечная точка исходов СН****Д. Смерть от любых причин**

Рисунок 3. 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)

Следующим этапом изучения семаглутида стала оценка безопасности и эффективности его пероральной формы в исследовании PIONEER 6. Пациенты были рандомизированы для приема семаглутида (14 мг с медленной титрацией дозы, начиная с 3 мг) перорально 1 раз в день или плацебо в дополнение к стандартному лечению. В течение медианного периода наблюдения 15,9 мес. первичная составная конечная точка MACE была зарегистрирована у 3,8% пациентов в группе перорального семаглутида по сравнению с 4,8% в группе плацебо, что подтверждает не меньшую эффективность этого препарата относительно плацебо ($p < 0,001$). Анализ отдельных компонентов MACE выявил статистически значимое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ: 0,27–0,92) в группе перорального семаглутида. Значимых различий по другим компонентам MACE не наблюдалось: нефатальный инфаркт миокарда произошел у 2,3% пациентов в группе перорального семаглутида и у 1,9% в группе плацебо (ОР 1,18; 95% ДИ: 0,73–1,90), а нефатальный инсульт – у 0,8 и 1,0% соответственно (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,35–1,57). Смертность по любой причине составила 1,4% в группе перорального семаглутида против 2,8% в группе плацебо (ОР 0,51; 95% ДИ: 0,31–0,84) [6].

Кардиопротективные свойства семаглутида у пациентов с ожирением или избыточной массой тела (индекс массы тела более 27 кг/м²) без нарушений углеводного обмена, но имеющих хотя бы одно ССЗ в анамнезе, изучались в рамках крупномасштабного клинического исследования SELECT. Это исследование отличалось двумя важными аспектами: большим количеством участников ($n = 17\,604$) и наличием у них тяжелого сердечно-сосудистого анамнеза, что требовало вторичной профилактики. Среди участников исследования 76,3% имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, 23% – инсульт, 8,6% страдали заболеваниями периферических артерий, 24,0% – ХСН, у 64,5% был предиабет. Важно отметить, что из исследования были исключены пациенты с установленным диагнозом СД2, те, кто получал арГПП-1 в течение 3 мес. до включения, а также больные с тяжелой ХСН (IV функциональный класс по NYHA), терминальной стадией ХБП или находившиеся на диализе. Результаты программы SELECT показали значительное снижение первичной составной конечной точки MACE на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,72–0,90; $p < 0,001$) при применении семаглутида. Кроме того, на фоне его использования было зафиксировано снижение общей смертности на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,71–0,93; $p < 0,001$; рис. 3) [7].

Таким образом, полученные в CVOT-исследованиях данные доказывают целесообразность применения семаглутида не только у пациентов с СД2, но и при ожирении. Это меняет долгосрочные цели терапии и в целом стратегию управления кардиометаболическим континуумом, открывая перспективы для ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Органопротективные свойства семаглутида связаны с широкой экспрессией рецепторов ГПП-1 в различных органах и тканях, включая сердце, сосудистую стенку, почки и клетки иммунной системы. Как уже подчеркивалось выше, семаглутид способствует снижению АД за счет вазодилатации, натрийуреза и уменьшения симпатической активности. Кроме того, он улучшает липидный профиль крови, повышая уровень липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и снижая содержание триглицеридов, а также оказывает положительное воздействие на эндотелиальную функцию. Помимо коррекции множества факторов сердечно-сосудистого риска, семаглутид обладает противовоспалительными и антитромботическими свойствами, что играет важную роль в улучшении прогноза у пациентов с ССЗ.

Роль семаглутида в терапии ХСН

ХСН является одним из наиболее ранних и распространенных коморбидных состояний у пациентов с СД2, а также у людей с ожирением. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о широкой распространенности в этой когорте пациентов фенотипа ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), которая принципиально отличается по этиологии и патогенетическим механизмам развития, а также имеет крайне неблагоприятный прогноз. Установлено, что риск повторной госпитализации по причине декомпенсации ХСНсФВ в течение первых 6 нед. после выписки из стационара превышает 50%, а пятилетняя выживаемость соответствующих пациентов, напротив, не превышает 50%. До недавнего времени отсутствовали эффективные стратегии лечения ХСНсФВ. Среди четырех классов препаратов (иАПФ/АРНИ, бета-блокаторы, АМКР, иНГЛТ2), рекомендованных при ХСНсФВ, только иНГЛТ-2 продемонстрировали сопоставимую эффективность в когорте пациентов с ХСНсФВ. Согласно данным клинических и экспериментальных исследований, ключевую роль в развитии ХСНсФВ играют низкоинтенсивное воспаление на уровне миокарда, коронарных сосудов и микроциркулярного русла, уменьшение податливости миокарда левого желудочка (ЛЖ) и нарушение его диастолической функции на фоне метаболических нарушений, главным образом расстройств углеводного и жирового обмена. Учитывая такие плеiotропные эффекты семаглутида, как противовоспалительное и кардиопротективное действие, изучение его потенциала при ХСНсФВ представляется достаточно интересным и перспективным.

Клиническая эффективность семаглутида в от-

ношении риска развития ХСН и ее течения впервые прицельно изучалась в рамках исследования SELECT, в котором оценивалось влияние препарата не только на комбинированные показатели сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), но и на составную конечную точку по ХСН, включающую смерть от ССЗ или госпитализацию по поводу ХСН. Как было сказано выше, в исследование были включены пациенты с индексом массы тела (ИМТ) более 27 кг/м², наличием как минимум одного ССЗ в анамнезе и отсутствием СД2. Из всей когорты участников (n = 17 604) 24% пациентов имели ХСН, медиана наблюдения составила 34 нед. Лечение семаглутидом ассоциировалось со снижением главной конечной точки по ХСН на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,71–0,96). При этом статистически значимого снижения смерти от кардиоваскулярных причин не наблюдалось (ОР 0,71–1,01; p=0,07; рис. 3).

В продолжение исследования SELECT влияние семаглутида на течение ХСНсФВ изучалось в исследованиях STEP-HFpEF, в которое включали пациентов с ожирением и ХСНсФВ (n=529), и в исследовании (n=616), в которое отбирались пациенты с ХСНсФВ, ожирением и СД2. Медиана наблюдения в каждом из исследований составила 52 нед., участники получали семаглутид в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю. Первичная конечная точка была определена как изменение результата по шкале Канзасского опросника для оценки качества жизни больных с сердечной недостаточностью (KCCQ-CSS) и изменение массы тела. Вторичными конечными точками были изменения показателя теста 6-минутной ходьбы и концентрации С-реактивного белка (СРБ), а также составная конечная точка, включавшая смерть по любой причине, случаи сердечной недостаточности и различия в изменениях результатов по KCCQ-CSS и дистанции 6-минутной ходьбы. В эти исследования вошли пациенты с ИМТ >30 кг/м², ХСН с фракцией выброса ЛЖ не менее 45%, II–IV функциональным классом (ФК) по NYHA и оценкой по шкале KCCQ-CSS менее 90 баллов. Согласно объединенному анализу результатов исследований, в группе семаглутида наблюдалось достоверное улучшение показателей по KCCQ-CSS и снижение массы тела между исходным уровнем и 52-й неделей по сравнению с плацебо: средняя разница между группами по KCCQ-CSS составила 7,5 балла (p < 0,0001), по массе тела – -8,4% (p < 0,0001). Также у пациентов, получавших семаглутид, отмечалось улучшение функционального статуса: результаты теста 6-минутной ходьбы в этой группе увеличились на 17,1 м. Более того, на фоне применения этого препарата было зафиксировано снижение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с ожирением на 52-й неделе (p=0,0002). Примечательно, что улучшение различных аспектов качества жизни, оценивавшихся по соответствующим шкалам, было более выражено у пациентов с более высоким исходным содержанием NT-proBNP (p=0,004),

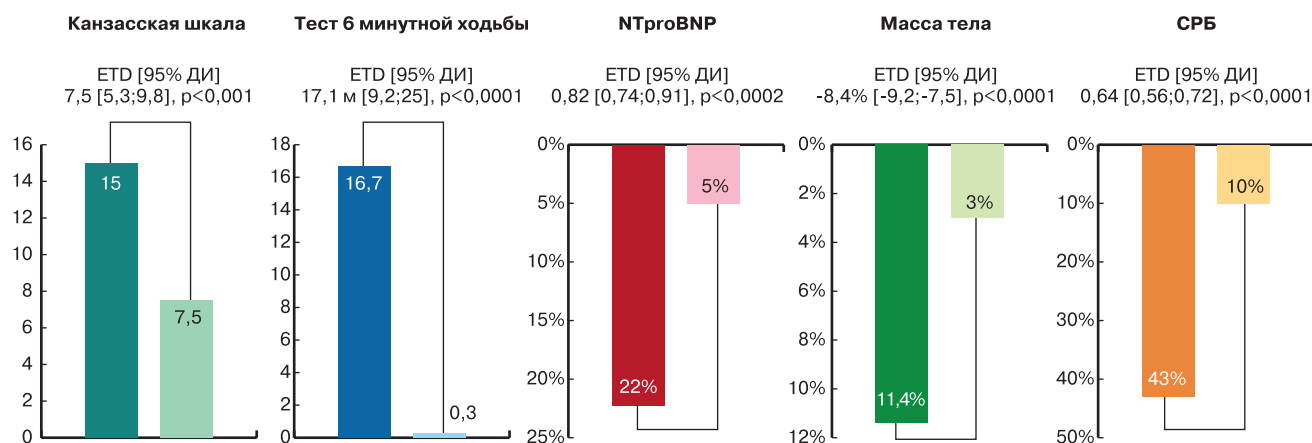


Рисунок 4. Анализ эффективности семаглутида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса по данным объединенного анализа исследований STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM

в то время как снижение массы тела не коррелировало с исходным уровнем этого маркера ($p = 0,21$) [8, 9]. Подтверждением противовоспалительных эффектов семаглутида стало более значимое снижение уровня СРБ в группе семаглутида: -43 против -10% в группе плацебо (рис. 4). Наконец, крайне важно отметить установленное существенное снижение риска госпитализации по поводу ХСН и риска смерти от ССЗ при использовании семаглутида — на 73% (ОР $0,27$; 95% ДИ: $0,12-0,56$) и 69% (ОР $0,31$; 95% ДИ: $0,15-0,62$) по сравнению с группой плацебо соответственно.

Следует подчеркнуть, что результаты, полученные в каждом из исследований, а также данные предварительного определенного вторичного анализа исследований STEP-HFrEF и STEP-HFrEF-DM убедительно свидетельствуют: благоприятные эффекты семаглутида при ХСНсФВ (улучшение качества жизни, повышение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение неблагоприятных событий, связанных с ХСН) не зависят от пола пациентов или наличия СД2. Это значительно расширяет потенциальную область применения семаглутида в лечении ХСНсФВ, делая его перспективным терапевтическим вариантом для более широкого круга пациентов.

Отдельный интерес представляет вторичный анализ результатов исследования FLOW, в котором анализировалось влияние семаглутида на основные исходы ХСН у пациентов с СД2 и ХБП. FLOW — масштабное рандомизированное клиническое исследование с медианой наблюдения 3,4 года, объединившее более 3000 человек с СД2 и ХБП, из которых $19,4\%$ имели ХСН. Лечение семаглутидом снижало комбинированную точку ХСН (госпитализация по поводу этого заболевания или смерть от сердечно-сосудистых причин) на 27% (ОР $0,73$; 95% ДИ $0,62-0,87$; $p=0,0005$), госпитализации по причине декомпенсации ХСН на 27% (ОР $0,73$; 95% ДИ $0,58-0,92$; $p=0,0068$) и время смерти от ССЗ на 29% (ОР $0,71$; 95% ДИ $0,56-0,89$; $p=0,0036$) [10].

Таким образом, в клинических исследованиях семаглутид показал как улучшение качества жизни,

так и улучшение прогноза у пациентов с ХСНсФВ, ожирением и СД2. Примечательно, что результаты, полученные в ходе крупных рандомизированных исследований по изучению влияния семаглутида на сердечно-сосудистые исходы у широкого круга пациентов, в том числе с ХСН, уже нашли отражение в различных клинических рекомендациях. Так, обновленные стандарты медицинской помощи пациентам с СД от Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) 2025 г. и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2024 г. рекомендуют назначение семаглутида с доказанной эффективностью всем пациентам с симптоматической ХСНсФВ и ожирением для уменьшения симптомов, связанных с ХСН, и повышения толерантности к физическим нагрузкам независимо от уровня HbA1c (уровень доказательности A) [11, 12].

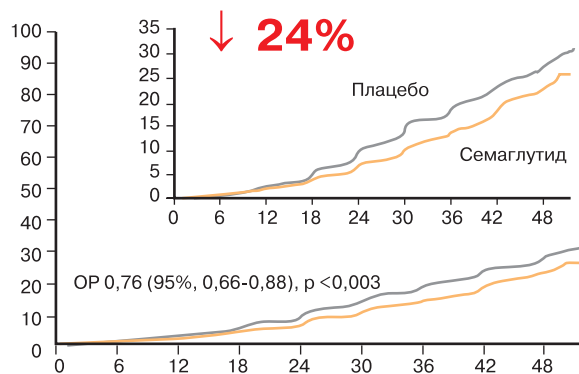
Семаглутид и ХБП

ХБП является еще одним серьезным и жизнеугрожающим осложнением СД, встречающимся у каждого второго пациента. Она занимает шестое место среди причин инвалидности и четвертое среди причин смертности в мире. Пациенты с СД2 и ХБП подвержены высокому риску развития ХСН и преждевременной смерти от сердечно-сосудистых причин. Тяжесть ХБП напрямую коррелирует с частотой кардиоваскулярных событий. Риск любого сердечно-сосудистого события возрастает по мере снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), варьируя от увеличения риска на 43% при рСКФ от 45 до 59 мл/мин./ $1,73$ м² до 343% при значении этого показателя менее 15 мл/мин./ $1,73$ м². В крупных CVOT-исследованиях ар-ГПП-1 продемонстрировали нефропротективные свойства и способность замедлять прогрессирование почечной дисфункции. Эти данные обусловили необходимость проведения целенаправленного исследования для более детальной оценки влияния этой группы препаратов на функцию почек.

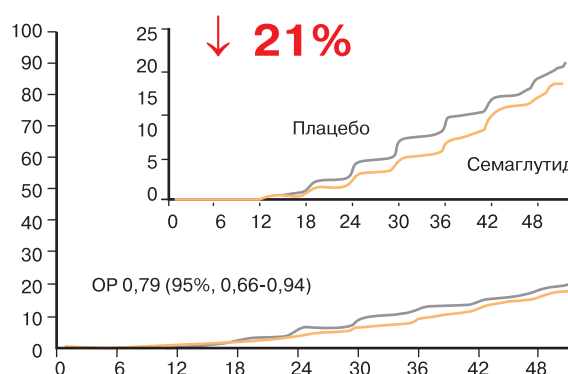
Оценка почечных эффектов семаглутида у пациентов с СД2 и ХБП служила одной из ключевых задач исследования FLOW, в которое были включены 3533 пациента, а период наблюдения равнялся 3,4 года. У 242 (6,9%) участников наблюдался низкий/умеренный риск по классификации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), у 878 (24,9%) – высокий,

возникшей нефропатии на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,66–0,94) в группе семаглутида по сравнению с плацебо. По данным анализа вторичных конечных точек, семаглутид превосходил плацебо в отношении замедления снижения рСКФ за год (на 1,16 мл/мин./1,73 м² медленнее; $p < 0,001$; рис. 5). Риск основных сердечно-сосудистых событий в группе семаглутида оказался

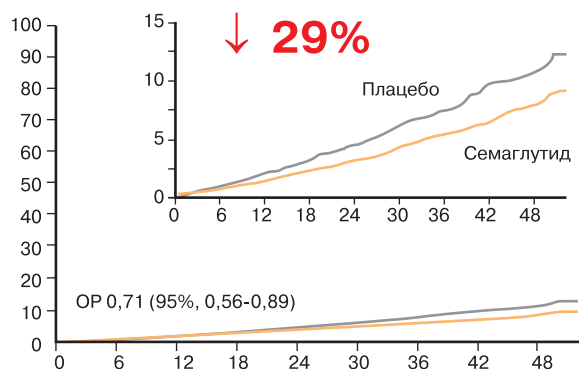
А. Комбинированная конечная точка почечных исходов



В. Частота наступления впервые возникшей нефропатии



С. Сердечно-сосудистая смертность



Д. Общее снижение рСКФ за год лечения

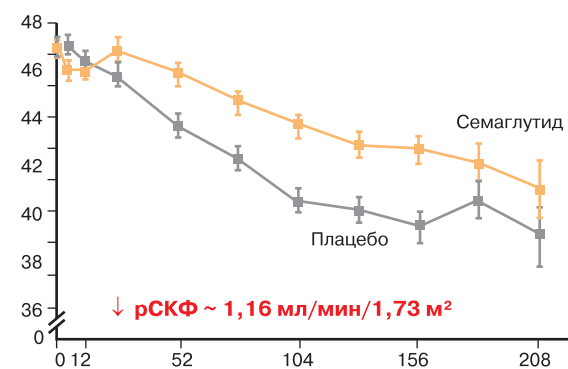


Рисунок 5. Почечные исходы при применении семаглутида по сравнению с плацебо, полученные в исследовании SELECT. Примечание: А – кумулятивная частота первичной комбинированной конечной точки (стойкое снижение рСКФ менее 15 мл/мин./1,73 м² или начало диализа или трансплантацию почки, стойкое снижение рСКФ $\geq 50\%$, или смерть из-за почечных или сердечно-сосудистых причин); В – кумулятивная частота наступления впервые возникшей нефропатии; С – кумулятивная частота смерти от сердечно-сосудистых причин; Д – кумулятивная частота темпов снижения рСКФ за год лечения. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

у 2412 (68,3%) – очень высокий риск. Средняя рСКФ составила 47 мл/мин./1,73 м², альбумин/креатининовое соотношение в моче – 567,6 мг/г. Важно подчеркнуть, что все пациенты получали ингибиторы АПФ в максимально переносимых дозировках; также в исследование вошли больные, применявшие иНГЛТ2 и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Первичная конечная точка включала главные почечные события, к которым относятся стойкое снижение рСКФ менее 15 мл/мин./1,73 м², или начало диализа, или трансплантация почки, стойкое снижение рСКФ $\geq 50\%$, или смерть из-за почечных или сердечно-сосудистых причин. Вторичные конечные точки были определены как изменение рСКФ за год (общее снижение рСКФ), основные сердечно-сосудистые события и смерть от любых причин.

Результаты исследования показали снижение риска первичной конечной точки на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,66–0,88; $p = 0,0003$) и частоты наступления впервые

ниже на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,68–0,98; $p = 0,029$), как и риск смерти от любых причин (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,67–0,95; $p = 0,01$). Более того, при применении семаглутида отмечалось более выраженное снижение альбумин-креатининового соотношения в моче (на 38% больше по сравнению с плацебо к 104-й неделе исследования), замедление темпов снижения рСКФ, рассчитанной по уровню цистатина С (3,39 мл/мин./1,73 м²), а также более значительное среднее снижение массы тела (на 4,1 кг). При этом частота тяжелых нежелательных явлений была ниже в группе семаглутида (49,6 против 53,8% в группе плацебо), а эффекты препарата не зависели от приема дополнительных нефропротективных препаратов, в частности иНГЛТ-2 [10].

На основании данных исследования FLOW, Комитет по лекарственным средствам для медицинского применения Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) расширил показания к приме-

нению семаглутида, включив в них снижение риска развития ХБП у пациентов с СД2.

Семаглутид и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) / метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) — широко распространенное хроническое заболевание печени, которое характеризуется непрерывно прогрессирующим характером течения, часто развивается на фоне ожирения и СД2 и является установленным фактором сердечно-сосудистого риска. Препараты класса арГПП-1, и в частности семаглутид, — многообещающие средства с точки зрения гепатотропных эффектов. В ноябре 2024 г. были представлены предварительные результаты двухэтапного исследования ESSENSE, в котором оценивалось гепатопротекторное влияние семаглутида в дозе 2,4 мг у 800 пациентов с ожирением и НАЖБП, включая стадию фиброза, подтвержденного гистологическим исследованием (31,3% участников имели стадию фиброза F2, 68,8% — F30). Средний возраст исследуемых составлял 56 лет, ИМТ $34,6 \pm 7,6$ кг/м², при этом 27,2% участников имели ИМТ <30 кг/м² и 6,6% имели ИМТ <25 кг/м². СД2 был диагностирован у 55,5%, > 99% имели по крайней мере один кардиометаболический критерий НАЖБП. В качестве первичной конечной точки оценивалось улучшение гистологической картины стеатогепатита и показателей фиброза печени. Вторичными точками служили разрешение стеатогепатита и отсутствие ухудшения фиброза печени, а также улучшение фиброза печени и отсутствие ухудшения стеатогепатита. Результаты исследования продемонстрировали выраженное и достоверное улучшение показателей фиброза печени без обострения стеатогепатита у 37% пациентов в группе семаглутида по сравнению с 22,5% в группе плацебо. Разрешение стеатогепатита без прогрессирования фиброза печени было зарегистрировано у 62,9% участников, получавших семаглутид, по сравнению с 34,1% в группе плацебо. Таким образом, арГПП-1 видятся перспективными средствами в лечении НАЖБП, поскольку оказывают положительное влияние на гистологическую картину заболевания, снижают массу тела и улучшают метаболические показатели [12]. Полученные результаты позволили включить арГПП-1 в схемы лечения пациентов с НАЖБП [13, 14]. В российских клинических рекомендациях по НАЖБП от 2024 г. семаглутид 2,4 мг 1 раз в неделю рекомендован с целью снижения массы тела, инсулинорезистентности, лабораторных показателей воспаления печени и улучшения течения НАЖБП.

Семаглутид и нейропротекция

В предыдущих разделах уже были описаны такие эффекты семаглутида, как благоприятное влияние на углеводный и липидный профиль крови, сниже-

ние массы тела и АД, противовоспалительное действие и улучшение функции эндотелия сосудов. Кроме того, как было отмечено выше, в исследовании SUSTAIN 6 на фоне терапии семаглутидом наблюдалось снижение риска инсультов 39% у пациентов с СД2 (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,38–0,99; $p=0,04$). Крупный метаанализ исследований SUSTAIN-6 и PIONEER 6, включивший 6480 пациентов с СД2, показал 40%-ное снижение риска инсульта, обусловленного окклюзией мелких сосудов (ОР 0,60; 95% ДИ: 0,37–0,99), при использовании этого арГПП-1. У пациентов с инсультом в анамнезе данное снижение риска составило 11% (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,47–1,69). В работе Sattar N. et al. применение арГПП-1 привело к 17%-ному снижению риска ишемического инсульта по сравнению с плацебо (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,76–0,92; $p=0,005$) без значимого влияния на частоту геморрагического инсульта [16].

Полученные к настоящему времени убедительные данные по снижению риска инсультов и нейропротективные эффекты семаглутида позволили начать исследование по изучению потенциальных эффектов препарата в лечении нейродегенеративных заболеваний. Согласно данным экспериментальных исследований на животных моделях, ежедневный однократный прием семаглутида уменьшал окислительное повреждение, воспаление и апоптоз. Аналогичное исследование, проведенное той же исследовательской группой, продемонстрировало, что семаглутид защищает дофаминергические нейроны от повреждений за счет снижения агрегации α -синуклеина и усиления экспрессии «нейротрофического фактора, полученного из глиальных клеток», фактора роста. Далее были обнаружены нейропротекторные свойства семаглутида в клеточной линии нейробластомы человека против бляшек амилоида- β (отличительный признак болезни Альцгеймера), возможно, опосредованные усилением аутофагии и ингибированием апоптоза [14].

Предполагаются несколько механизмов нейропротекции, опосредованных семаглутидом: усиление нейрогенеза и ангиогенеза, снижение апоптоза нейронов, окислительного стресса, нейровоспаления и эксайтотоксичности, а также уменьшение размера инфаркта мозга. В эксперименте семаглутид снижал воспаление в эндотелиальных клетках через механизмы, связанные с кальций-кальмодулинзависимой протеинкиназой и цАМФ-зависимой протеинкиназой А, и стимулировал экспрессию антиоксидантных генов, регулируемых цАМФ-связывающим белком и элементом ответа на цАМФ. Кроме того, препарат снижает уровень воспалительного маркера sCD163, уменьшает концентрацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина 6) и повышает уровень противовоспалительного адипонектина. Дополнительный вклад в улучшение энергообеспечения нейронов может осуществляться за счет положительной регуляции GLUT4. Кро-

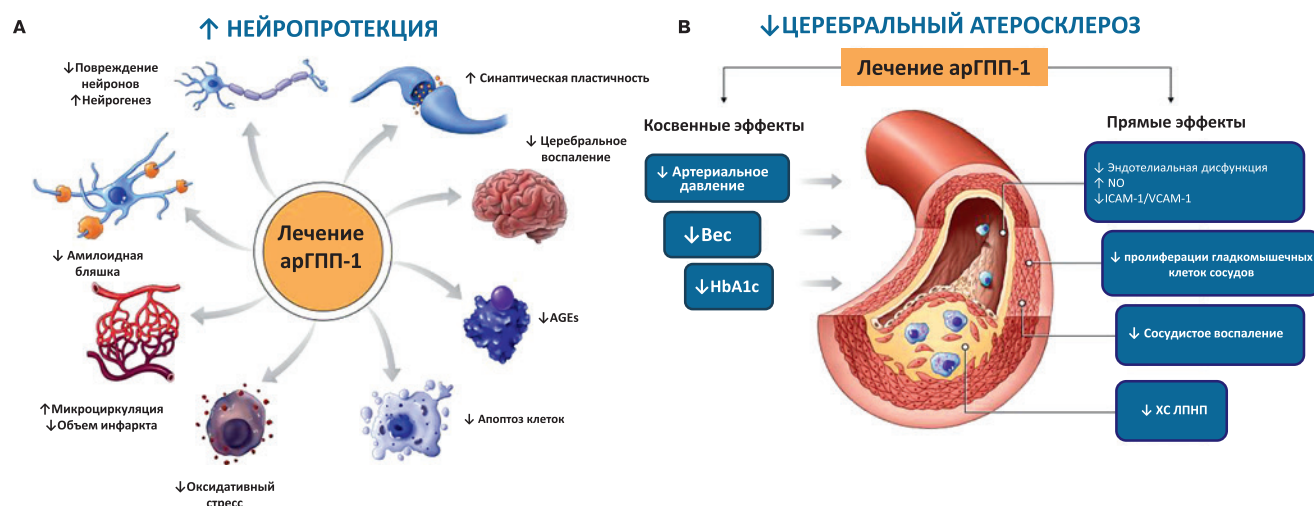


Рисунок 6. Потенциальные механизмы нейропротекции агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. АрГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; AGEs – конечные продукты гликирования; HbA1c – гликированный гемоглобин; NO – оксид азота; ICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа; VCAM-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ме того, клинические исследования подтвердили антиатеросклеротический эффект арГПП-1 в виде уменьшения средней толщины интима-медии сонной артерии, размеров атеросклеротических бляшек и торможения пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (рис. 6).

Многообещающие результаты доклинических исследований стали основанием для проведения рандомизированных клинических, плацебо-контролируемых исследований с целью оценки эффективности семаглутида в терапии нейродегенеративных заболеваний. В частности, инициированные исследования EVOKE и EVOKE Plus призваны дать ответ на вопрос о влиянии семаглутида на течение болезни Альцгеймера и когнитивные функции пациентов с ранними стадиями деменции. Предварительные данные исследования 3 фазы, проведенного с участием пациентов с болезнью Паркинсона [16], свидетельствуют о потенциальной эффективности семаглутида в улучшении моторных функций. Эти исследования могут открыть

новые возможности в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Возможности применения отечественного семаглутида в клинической практике

Этому, в частности, способствовала разработка российского воспроизведенного препарата Семавик® Некст, содержащего семаглутид в широкой линейке дозировок. Высокая степень сопоставимости Семавик® Некст с препаратом сравнения (оригинальным семаглутидом Wegovy®) в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ была показана во всесторонних аналитических исследованиях, проведенных ООО «ГЕРОФАРМ» в рамках программы изучения эффектов семаглутида. Клиническое исследование I фазы, целью которого служила оценка фармакокинетики и безопасности исследуемых препаратов, стало прямым продолжением этой программы и было выполнено для

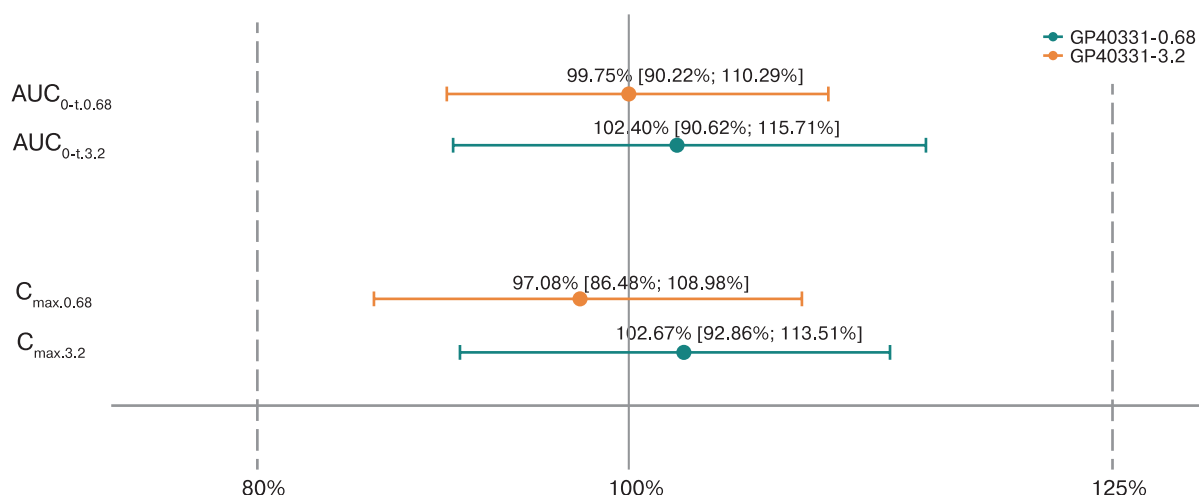


Рисунок 7. 90% доверительные интервалы для первичных конечных точек фармакокинетики семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл

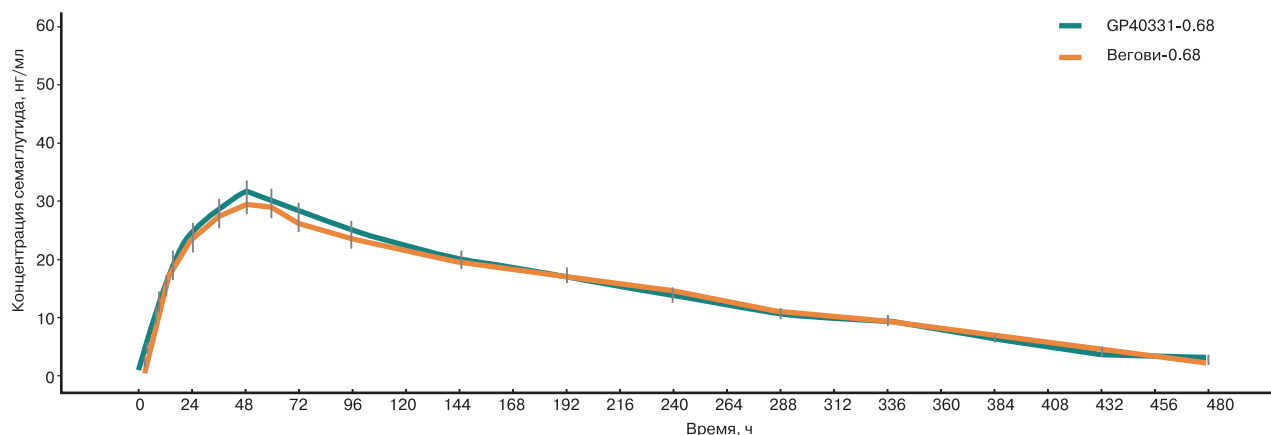


Рисунок 8. Усредненные фармакокинетические профили семаглутида (0,68 мг/мл) в линейных координатах

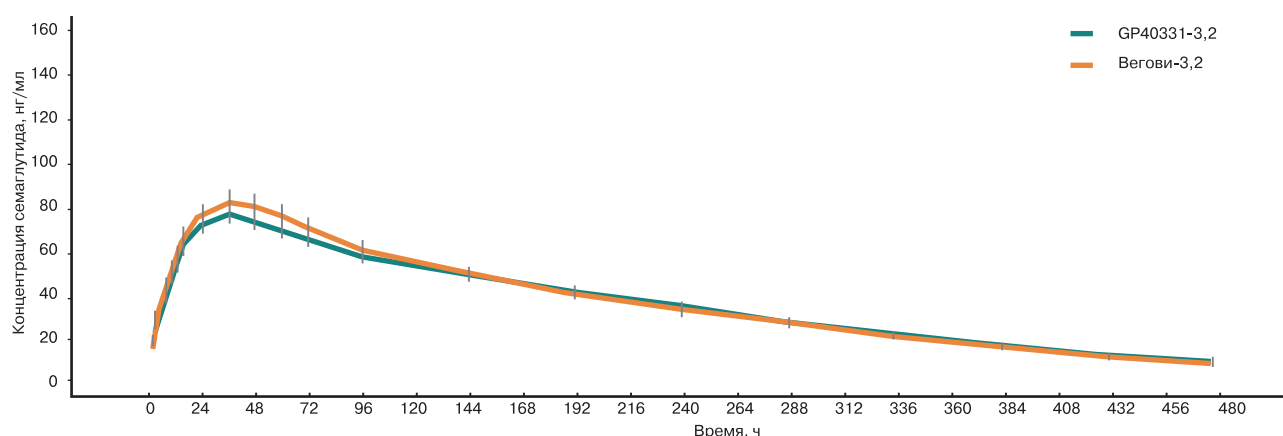


Рисунок 9. Усредненные фармакокинетические профили семаглутида (3,2 мг/мл) в линейных координатах

доказательства их биоэквивалентности с точки зрения клинической фармакологии.

С целью подтверждения биоэквивалентности исследуемых препаратов и получения наиболее достоверных данных была выбрана популяция здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно. Такая популяция наиболее однородна, что позволяет снизить межиндивидуальную вариабельность до оптимальной для исследований биоэквивалентности. Было установлено, что значения 90% ДИ отношений геометрических средних основных параметров фармакокинетики составляют 90,22–110,29% для AUC_{0-t} и 86,48–108,98% для C_{max} семаглутида в концентрации 0,68 мг/мл. В случае применения семаглутида в концентрации 3,2 мг/мл аналогичные показатели составили 90,62–115,71% (AUC_{0-t}) и 92,86–113,51% (C_{max}; *рис. 7–9*). Наряду с этим была доказана сопоставимая безопасность исследуемых препаратов семаглутида, что позволяет признать Семавик® Некст и оригинальный препарат Wegovy® биоэквивалентными и одинаково безопасными [19].

Заключение

Семаглутид занимает уникальное место среди арГПП-1 длительного действия, являясь одним из наи-

более значимых инновационных сахароснижающих препаратов. Высокая эффективность семаглутида в снижении уровня глюкозы крови и массы тела обусловила наличие двух самостоятельных показаний к его применению: лечение СД2 и ожирения. Более того, препарат продемонстрировал свою эффективность и безопасность в отношении АССЗ, ХСН и ХБП, он достоверно улучшает прогноз пациентов на ранних стадиях кардиоренометаболического континуума и снижает риск летальных клинических исходов. Особый интерес представляет потенциал применения семаглутида у пациентов с ХСНсФВ. Использование препарата в этой когорте больных вызывает значительное улучшение качества жизни и долгосрочного прогноза, что чрезвычайно важно в связи с выраженным снижением функционального статуса у пациентов с ХСН и ограниченностью терапевтических возможностей.

Помимо перечисленных эффектов, семаглутид обладает рядом дополнительных свойств, которые требуют дальнейшего изучения. Противовоспалительные и нейропротективные эффекты этого представителя арГПП-1 стали основанием для проведения исследований его эффективности при тяжелых нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера. Гепатопротекторные

свойства, выявленные в клинических исследованиях, могут привести к пересмотру подходов к лечению НАЖБП. Дальнейшие исследования позволяют раскрыть весь потенциал семаглутида в различных

областях медицины и разработать новые стратегии его применения для улучшения качества жизни и прогноза пациентов с различными заболеваниями.

Литература/References

1. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Лобанова К.Г. Эволюция представлений о диагностике и лечении различных фенотипов хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2023; 4(4): 52–63. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-27
2. Kalra S, Das AK, Sahay RK et al. Consensus recommendations on GLP-1 RA use in the management of type 2 diabetes mellitus: South Asian Task Force. Diabetes Ther. 2019; 10(5): 1645–717. doi: 10.1007/s13300-019-0669-4.
3. Craioinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. Am J Physiol Renal Physiol. 2011; 301(2): F355–63. doi: 10.1152/ajprenal.00729.2010.
4. Amaro A, Skolnik NS, Sugimoto D. Cardiometabolic risk factors efficacy of semaglutide in the STEP program. Postgrad Med. 2022; 134(sup1): 18–27. doi: 10.1080/00325481.2022.2147325.
5. 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.
6. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019; 381(9): 841–51. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
7. 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.
8. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA et al; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2023; 389(12): 1069–84. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
9. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA et al. J; 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.
10. Pratley RE, Tuttle KR, Rossing P et al.; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of semaglutide on heart failure outcomes in diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. J Am Coll Cardiol. 2024; 84(17): 1615–28. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.004.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025; 48(Supplement_1): S181–206. doi: 10.2337/dc25-S009.
12. Bandyopadhyay S, Das S, Samajdar SS, Joshi SR. Role of semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2023; 17(10): 102849. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102849.
13. Volpe S, Lisco G, Fanelli M et al. Once-weekly subcutaneous semaglutide improves fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A 52-week prospective real-life study. Nutrients. 2022; 14(21): 4673. doi: 10.3390/nu14214673.
14. Nomoto H, Takahashi Y, Takano Y et al. Effect of switching to once-weekly semaglutide on non-alcoholic fatty liver disease: The SWITCH-SEMA 1 subanalysis. Pharmaceuticals. 2023; 15(8): 2163. doi: 10.3390/pharmaceutics15082163.
15. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(10): 653–62. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
16. Cummings JL, Atri A, Feldman HH et al. Evoke and Evoke+: Design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2025; 17(1). doi: 10.1186/s13195-024-01666-7.
17. Hwalscher C. Glucagon-like peptide-1 class drugs show clear protective effects in Parkinson's and Alzheimer's disease clinical trials: A revolution in the making? Neuropharmacology. 2024; 253: 109952. doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.109952.
18. Носков С.М., Арефьева А.Н., Банко В.В. с соавт. Препарат семаглутида для лечения ожирения: результаты двух открытых рандомизированных исследований фармакокинетики. Медицинский совет. 2024; 18(16): 216–222. doi: 10.21518/ms2024-346.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Измайлова Мария Яриевна** — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

Ширнина Мария Евгеньевна — клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России. E-mail: maria.tolstyh224@gmail.com

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 13.03.2025. **Рецензия получена** 16.04.2025. **Принята к публикации** 26.04.2025.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Tatiana Yu. Demidova — Dr. Sci. (Med.), Prof., head of the Department of endocrinology of the Faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Maryam Ya. Izmailova** — assistant at the Department of endocrinology of the Faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

Maria. E Shirnina — clinical resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: maria.tolstyh224@gmail.com

*Corresponding author.

Received: 13.03.2025. **Revision Received:** 16.04.2025. **Accepted:** 26.04.2025.