



Новые горизонты в управлении метаболическими заболеваниями: фокус на эффективность и безопасность тирзепатида

Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.

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

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение представляют собой две наиболее распространенные метаболические пандемии современного мира, оказывающие существенное влияние на уровень заболеваемости, смертности и качество жизни населения. В настоящее время одним из наиболее перспективных и широко изучаемых патогенетических механизмов метаболических нарушений считается дефект инкретинового ответа, который наблюдается не только при СД2, но и при ожирении. Основными инкретинами, оказывающими системные регуляторные эффекты на различные органы и системы, являются глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), которые обладают рядом отличительных характеристик, определяющих их физиологическое действие и терапевтический потенциал. Последние десятилетия ознаменовались разработкой и внедрением инновационных сахароснижающих препаратов инкретинового ряда, среди которых особое место занимает тирзепатид – первый в своем классе двойной агонист рецепторов ГПП-1 и ГИП, чье одобрение в мае 2022 г. ознаменовало начало новой эры в лечении метаболических заболеваний. Этот препарат, получивший неофициальное название «твинкретин», демонстрирует впечатляющую эффективность как в отношении контроля гликемии, так и в снижении массы тела, что делает его мощным инструментом для комплексного управления СД2 и ожирением, а также для снижения кардиометаболических рисков.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инкретины, глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, глюкагоноподобный пептид-1, тирзепатид.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Новые горизонты в управлении метаболическими заболеваниями: фокус на эффективность и безопасность тирзепатида. FOCUS Эндокринология. 2025;6(3):12–23. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-03



New horizons in the management of metabolic diseases: Focus on the efficacy and safety of tirzepatide

Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity are two of the most common metabolic pandemics in the modern world. They have a significant impact on the incidence, mortality, and quality of life of populations. Currently, one of the promising pathogenetic mechanisms for metabolic disorders is a defect in incretin response. This defect is observed not only in T2DM, but also in obesity. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) are the main incretins that exert systemic regulatory effects on various organs and systems. These peptides have a number of characteristics that determine their physiological effects and therapeutic potential. The last decades have seen the development and introduction of innovative incretin-based sugar-lowering medications, among which tirzepatide occupies a special place. It is the first dual agonist for GLP-1 and GIP receptors to be approved in May 2022, marking the beginning of a new era in treating metabolic diseases. Informally known as twinkretin, this drug demonstrates outstanding efficacy in both glycemic management and weight loss, making it an effective tool for integrated treatment of T2DM and obesity, as well as reducing cardiometabolic risk factors.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretins, glucose-dependent insulintropic polypeptide, glucagon-like peptide-1, tirzepatide.

For citation: Demidova T.Yu., Izmailova M.Ya. New horizons in the management of metabolic diseases: Focus on the efficacy and safety of tirzepatide. FOCUS Endocrinology. 2025;6(3):12–23. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-03

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение представляют собой две наиболее распространенные метаболические пандемии современного мира, оказывающие существенное влияние на уровень заболеваемости, смертности и качество жизни населения. По данным

Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) от 2025 г., СД страдают 588,7 млн человек во всем мире, и, согласно прогнозам, в течение следующих 25 лет данный показатель увеличится на 50% [1]. При этом более 1 млрд человек имеют ранние нарушения углеводного обмена, а у 40%

людей диагноз СД2 остается не установленным или определяется не своевременно. Перманентное возрастание численности людей, живущих с диабетом, и в частности с СД2, тесно связано с увеличением заболеваемости ожирением в глобальном масштабе. В соответствии с экспертными оценками в настоящее время 879 млн человек в мире имеют ожирение, и эта цифра увеличилась более чем вдвое с 1980 г., достигнув эпидемического уровня [2].

СД2 и ожирение, будучи взаимосвязанными метаболическими нарушениями, в существенной мере повышают риск развития кардиоренальных осложнений. Следовательно, высокая распространенность как СД2, так и ожирения, а также значимое ухудшение долгосрочного прогноза и продолжительности жизни у этих пациентов диктуют необходимость разработки терапевтических стратегий, направленных на одновременную коррекцию как гликемического контроля, так и массы тела. Это подразумевает воздействие на их общие патогенетические звенья, включая инкретиновый дефект, воспалительные процессы и метаболические нарушения, с целью улучшения долгосрочных клинических исходов и продолжительности жизни пациентов.

Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал

Клинические и экспериментальные исследования последних десятилетий привели к признанию мультифакторного характера патогенеза СД2, в котором задействовано как минимум 9 различных механизмов, способствующих развитию заболевания,

в дополнение к классическому триумвирату в виде дисфункции β -клеток поджелудочной железы, прогрессирующей инсулинорезистентности (ИР) и избыточной продукции глюкозы печенью. В настоящее время одним из наиболее перспективных и широко изучаемых патогенетических механизмов метаболических нарушений считается дефект инкретинового ответа, наблюдаемый не только при СД2, но и при ожирении [3].

К ключевым инкретинам относятся глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). Эти гормоны высвобождаются после приема пищи, содержащей углеводы, и оказывают стимулирующее влияние на секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, действуя глюкозозависимым образом, что обуславливает низкий риск гипогликемических состояний на фоне терапии препаратами инкретинового ряда. Через несколько минут после высвобождения инкретины инактивируются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), который образуется в щеточной каемке энтероцитов и эндотелиальных клеток кишечника [4]. ГПП-1 и ГИП различаются рядом важных характеристик, которые определяют их физиологические и потенциально терапевтические эффекты (рис. 1) [5].

ГПП-1 — пептид, состоящий из 30 аминокислот, который синтезируется и секретируется L-клетками, энтероэндокринными клетками, расположенными в дистальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке. Рецепторы к ГПП-1 представлены в широком спектре тканей и органов, включая эндокринную часть поджелудочной железы (α - и β -клетки),

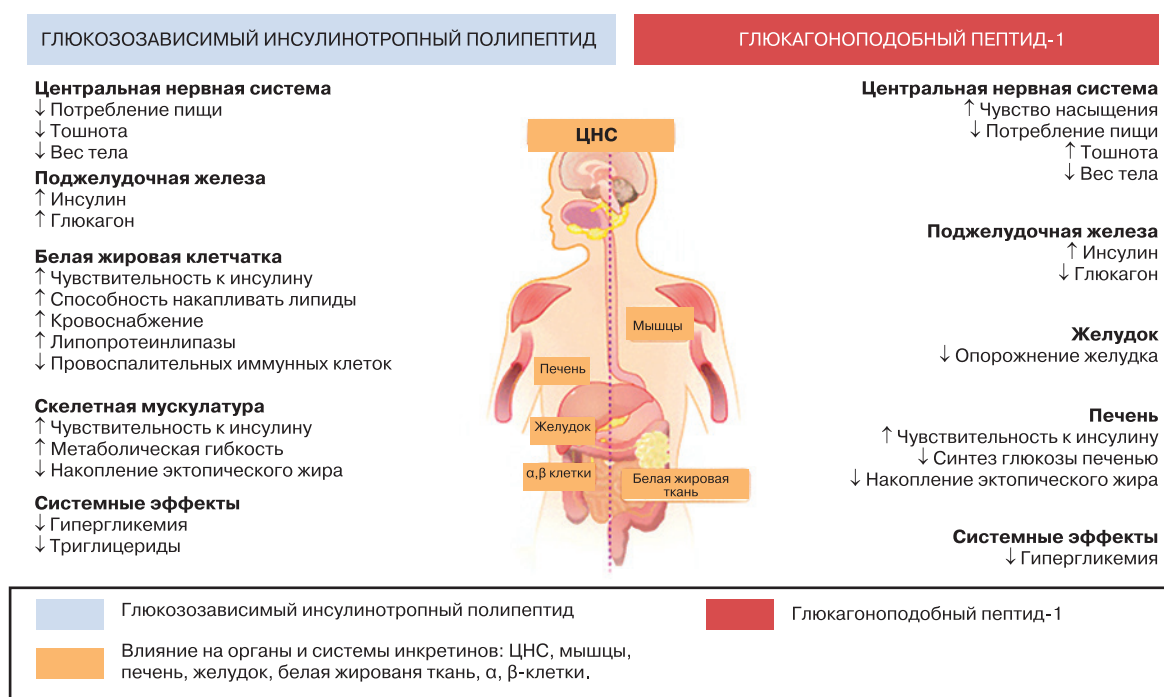


Рисунок 1. Эффекты инкретинов в отношении различных органов и систем

Примечание: ЦНС – центральная нервная система. Адаптировано из [5].

сердце, желудок, легкие, почки, а также различные области центральной нервной системы (ЦНС), такие как гипоталамус и ствол мозга. ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина β -клетками, секрецию глюкагона α -клетками, а также оказывает экстрапанкреатическое действие, проявляющееся в прямом подавлении центров аппетита и замедлении опорожнения желудка, что способствует быстрому наступлению чувства насыщения и снижению массы тела [6].

Помимо инсулиотропных эффектов, широкая распространенность ГПП-1 в различных тканях и органах обеспечивает множество его плеiotропных эффектов. В различных экспериментальных моделях установлено, что ГПП-1 способствует неогенезу и пролиферации β -клеток, ингибирует их апоптоз, тем самым увеличивая их массу. Более того, за последние десятилетия накоплен значительный объем данных, свидетельствующих о выраженном кардиопротективном влиянии ГПП-1. Оно обусловлено комплексным воздействием гормона на низкоинтенсивное воспаление, оксидативный стресс, процессы атерогенеза, а также увеличением антиоксидантных факторов, таких как гемсинтетаза-1, ингибитор апоптоза Bcl-2 и фосфорилированная серин-треониновая киназа Akt. Последние способствуют восстановлению сосудистой стенки после ишемии, уменьшению размеров очага ишемии и повышению сократительной способности миокарда. Отмечено дозозависимое влияние ГПП-1 на увеличение продукции оксида азота (NO) за счет активации NO-синтазы и снижения экспрессии генов молекул клеточной адгезии и маркеров воспаления, включая молекулы адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1), E-селектин, ICAM-1 и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) (рис. 2) [7].

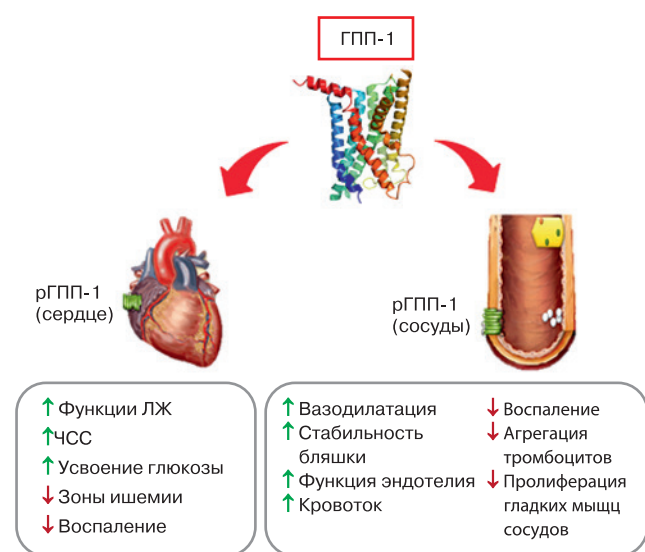


Рисунок 2. Негликемические эффекты глюкагоноподобного пептида-1 в отношении сердечно-сосудистой системы

Примечание: ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, rГПП-1 – рецепторы к глюкагоноподобному пептиду-1, ЧСС – частота сердечных сокращений. Адаптировано из [7].

Результаты экспериментальных исследований в дальнейшем были подтверждены в рамках крупных исследований сердечно-сосудистых исходов (CVOT) с применением агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1). Так, в исследовании SUSTAIN применение семаглутида в инъекционной форме у пациентов с СД2 привело к снижению комбинированной конечной точки (MACE) на 26% и риска инсульта на 39%. Другой масштабный метаанализ, включивший более 56 тыс. пациентов с СД2 и 7 крупных рандомизированных клинических исследований (ELIXA – ликсисенатид; LEADER – лираглутид; SUSTAIN-6 – семаглутид в инъекционной форме; EXCEL – эксенатид; Harmony Outcomes – альбиглутид; REWIND – дулаглутид; PIONEER 6 – семаглутид в пероральной форме), продемонстрировал, что арГПП-1 снижают частоту MACE на 12%, смертность от сердечно-сосудистых причин на 11%, риск инсульта на 16%, инфаркта миокарда на 9%, сердечной недостаточности (CH) на 9%, а общую смертность на 12%. Кроме того, на фоне их применения было выявлено снижение риска развития почечных осложнений на 17% [8].

ГИП – пептид, состоящий из 42 аминокислот и продуцирующийся К-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. В физиологических условиях его постпрандиальный уровень примерно в 4 раза превышает концентрацию ГПП-1. В отличие от ГПП-1, ГИП обладает двояким действием на секрецию глюкагона: стимулирует ее при нормо- и гипогликемии, но проявляет ингибирующий эффект при гипергликемии, одновременно увеличивая секрецию инсулина [9]. Известно, что у пациентов с метаболическими нарушениями снижен постпрандиальный ответ на ГПП-1, тогда как секреция ГИП сохранена или повышена, что в совокупности вызывает снижение общего инкретинового ответа.

Рецепторы ГИП и ГПП-1 в одинаковой степени представлены в β -клетках поджелудочной железы, однако их распределение в других тканях различается. Значительная экспрессия рецепторов ГИП имеет место в жировой и костной ткани, а также в различных отделах ЦНС, в частности в дугообразных, дорсомедиальных и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, участвующих в регуляции массы тела [10]. Особый интерес представляют рецепторы к ГИП на поверхности адипоцитов, что определяет их значимую роль в регуляции липидного метаболизма. Активация рецептора к ГИП на адипоците инициирует анаболические эффекты: усиливает транспорт глюкозы в клетки, повышает активность липопротеинлипазы и стимулирует синтез свободных жирных кислот. Также отмечено увеличение локального окисления липидов и стимуляция SERCA-опосредованного цикла кальция в жировой ткани, что способствует повышению локального термогенеза. Эти процессы приводят к увеличению расхода энергии и уменьшению патологического объема жировой ткани. В экспериментальных моделях

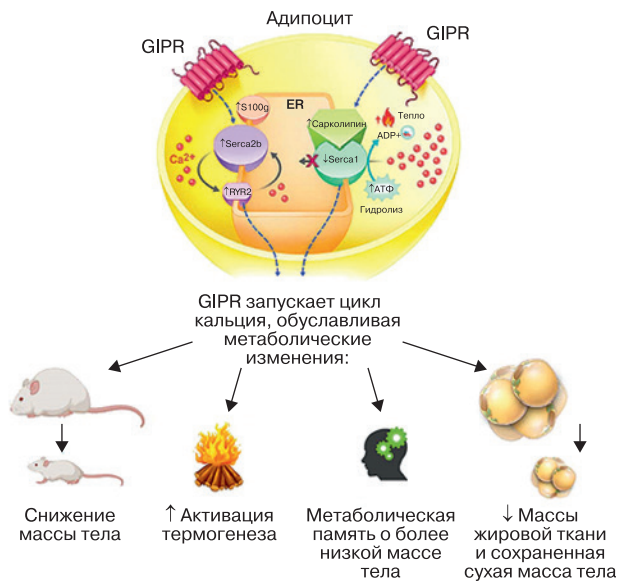


Рисунок 3. Влияние ГИП на адипоцит. Адаптировано из [10].

на лабораторных животных было установлено, что активация рецептора к ГИП в жировой ткани запускает эффект метаболической памяти, способствуя поддержанию сниженной массы тела (рис. 3) [11].

Секрецию ГИП стимулирует потребление не только углеводной, но и в большей степени жирной пищи, тогда как выработка ГПП-1 в основном связана с пищей, богатой углеводами. Примечательно, что в экспериментальных исследованиях как активация (агонизм), так и ингибирование (антагонизм) рецепторов ГИП у мышей вызывало схожие эффекты: снижение массы тела и уровня триглицеридов (ТГ), уменьше-

ние эктопического накопления жира. Такой парадокс, когда противоположные воздействия на один и тот же рецептор дают аналогичные благоприятные результаты, остается предметом дальнейших исследований и дискуссий.

Помимо значимой роли в регуляции метаболизма, описано влияние ГИП на сердечно-сосудистую систему, в частности его хронотропное, гипотензивное действие, а также уменьшение окислительного стресса за счет модуляции высвобождения противовоспалительных цитокинов, секреции интерлейкина 6 (ИЛ-6) и ИЛ-1 β , экспрессии VCAM-1, снижения клиренса хиломикрон (ХМ) и поглощения ТГ (рис. 4) [12, 13]. В исследованиях *in vitro* ГИП подавлял экспрессию ацил-коэнзим А, холестеринацилтрансферазы 1 и экспрессию CD36 в макрофагах, равно как и адгезию лейкоцитов, образование атеросклеротических бляшек и пенных клеток в сосудистой системе. Одновременно наблюдалось увеличение фосфорилированной гормоночувствительной липазы (P-HSL), NO-синтазы и усиление окисления свободных жирных кислот, что сопровождалось снижением содержания ТГ в сердце.

Участие ГПП-1 и ГИП в патофизиологии углеводного и жирового обмена, полиорганные мишени их рецепторного взаимодействия послужили отправной точкой для разработки новых лечебных стратегий в борьбе с ожирением и СД2. ГПП-1 и ГИП имеют ряд схожих эффектов, однако характеризуются и некоторыми различиями в физиологических свойствах, которые определяют их терапевтический потенциал. Прямое взаимодействие ГИП с одноименными рецепторами в адипоцитах предопределяет существенное

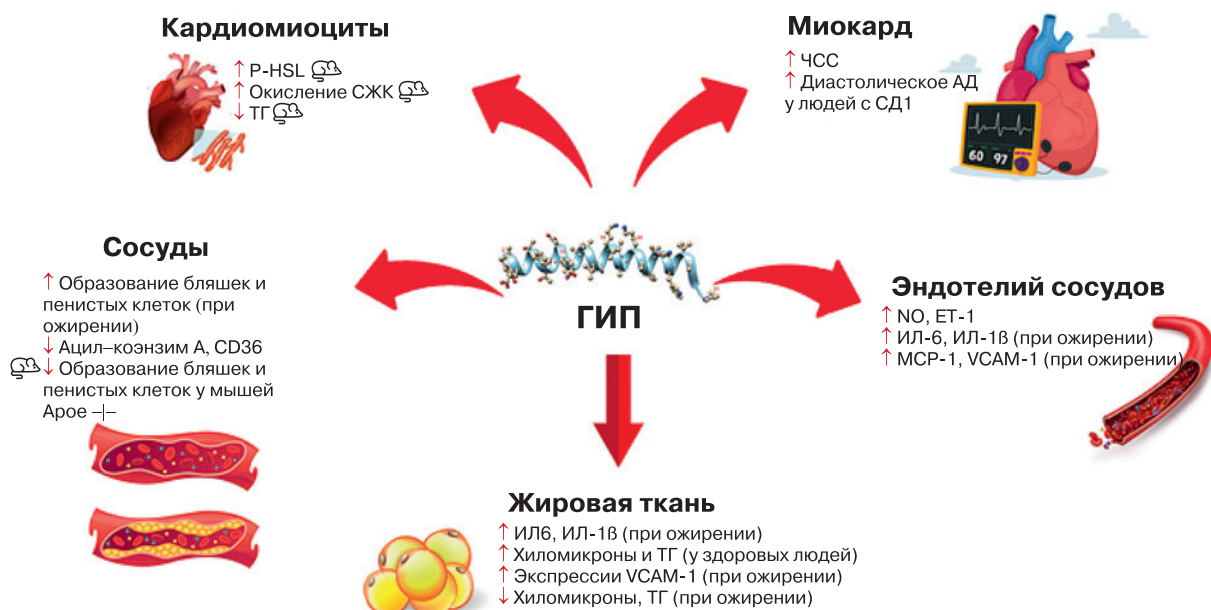


Рисунок 4. Негликемические эффекты глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида в отношении сердечно-сосудистой системы и жировой ткани.

Примечание: P-HSL – фосфорилированная гормоночувствительная липаза; СЖК – свободные жирные кислоты; ТГ – триглицериды; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; СД1 – сахарный диабет 1-го типа; \ominus – эффекты продемонстрированы на модели мыши; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β ; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток; NO – оксид азота; ET-1 – эндотелин-1; MCP-1 – белок моноцитарного хемоаттрактанта 1; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток 1. Адаптировано из [13].

изменение массы и функции жировой ткани различной локализации, снижение выраженности липотоксикоза, улучшение регуляции липидного обмена, способно благоприятно влиять на сердечно-сосудистую систему и демонстрирует хороший потенциал в комплексной профилактике последствий ожирения.

Инкретиновая терапия в лечении СД2: фокус на двойной агонист рецепторов ГПП-1 и ГИП

Последнее десятилетие ознаменовалось широким применением инновационных сахароснижающих препаратов инкретинового ряда, в частности арГПП-1 длительного действия, двойного агониста рецепторов ГИП/ ГПП-1 тирзепатида («твинкретина»), а также разработкой пока еще не зарегистрированных тройных агонистов рецепторов ГПП-1/ГИП/глюкагона. Несомненно, семаглутид и тирзепатид на сегодняшний день являются наиболее обсуждаемыми и перспективными средствами инкретиновой терапии, показавшими впечатляющие метаболические и органопротективные эффекты, снижение летальности и навсегда изменившими стратегию лечения СД2 и ожирения. АрГПП-1 длительного действия семаглутид создан на основе молекулы человеческого ГПП-1 путем незначительной модификации молекулы лираглутида. Тирзепатид, в свою очередь, разработан на основе молекулы нативного человеческого ГИП. Это 39-аминокислотный линейный пептид, связанный с фрагментом двухосновной жирной кислоты C20 через линкер, соединенный с остатком лизина в положении 20. Пептидная последовательность тирзепатида также содержит два некодируемых аминокислотных остатка в положениях 2 и 13 (α -аминоизомасляная кислота), а С-концевая часть амидирована, что способствует увеличению периода полувыведения лекарственного средства и повышению сродства к альбумину [14] (рис. 5). Уникальность тирзепатида обусловлена двойным механизмом действия, а именно одновременной активацией рецепторов ГИП и в 5 раз

более низкой активацией рецепторов ГПП-1: это обеспечивает аддитивные эффекты препарата в снижении уровня глюкозы, липидов крови и массы тела, которые более выражены в сравнении с применением только аналогов ГПП-1 [15, 16].

Сахароснижающий потенциал тирзепатида: результаты исследований SURPASS

Эффективность и безопасность тирзепатида как сахароснижающего препарата у пациентов с СД2 были тщательно изучены в рамках масштабной программы SURPASS (The Study of Tirzepatide in Participants with T2DM Not Controlled with Diet and Exercise Alone). На сегодняшний день опубликованы результаты 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) — пяти глобальных многоцентровых и двух региональных, проведенных в Японии. Участники этих исследований получали подкожные инъекции тирзепатида в дозах 5, 10 или 15 мг 1 раз в неделю либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Исследование SURPASS-1 сравнивало тирзепатид с плацебо на фоне диеты и физических упражнений. В SURPASS-2 препарат сравнивался с семаглутидом в дозе 1 мг. В рамках исследований SURPASS-3 и SURPASS-4 тирзепатид сопоставляли с инсулинами (гларгином и деглудеком соответственно), в SURPASS-5 оценивалась его эффективность относительно плацебо при добавлении к терапии метформином и инсулином гларгином. Исследование SURPASS J-mono (выполнено в японской популяции) сравнивало тирзепатид с дулаглутидом, а в SURPASS J-combo (также в японской популяции) изучалась в первую очередь безопасность тирзепатида в качестве средства дополнительной терапии пациентов с СД2, у которых контроль гликемии был недостаточным на фоне других пероральных сахароснижающих препаратов. Первичной конечной точкой во всех исследованиях, за исключением SURPASS J-mono, являлась сахароснижающая эффективность тирзепатида

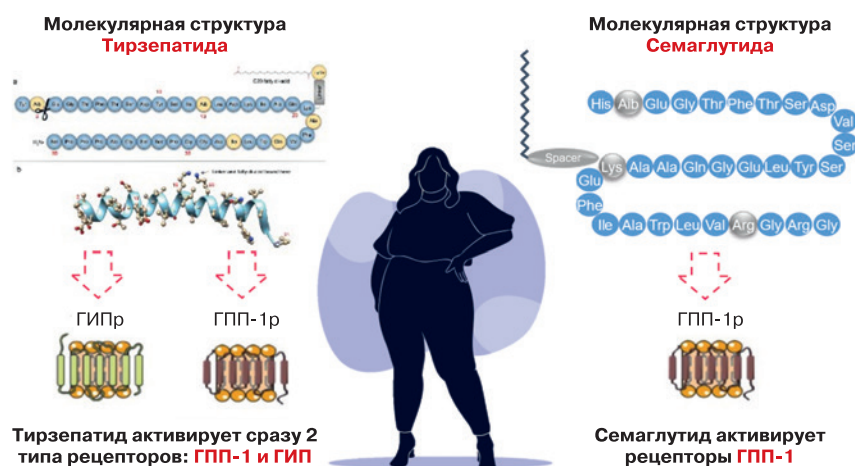


Рисунок 5. Различия молекул тирзепатида и семаглутида

Примечание: ГИПр – рецепторы к глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду; ГПП-1р – рецепторы к глюкагоноподобному пептиду-1; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид. Адаптировано из [14].

Исследование	SURPASS-1	SURPASS-2	SURPASS-3	SURPASS-4	SURPASS-5	SURPASS-J-MONO	SURPASS-COMBO
N = число	478	1879	1437	1995	475	636	443
Средний возраст (лет)	54,1	56,6	57,4	63,6	61	56,6	57
Длительность СД (лет)	4,7	8,6	8,4	11,8	13,3	4,4	8,6
HbA1c (%)	7,94	8,28	8,17	8,52	8,31	8,2	8,6
Медиана наблюдения	40 недель	40 недель	52 недель	104 недель	40 недель	52 недель	72 недель

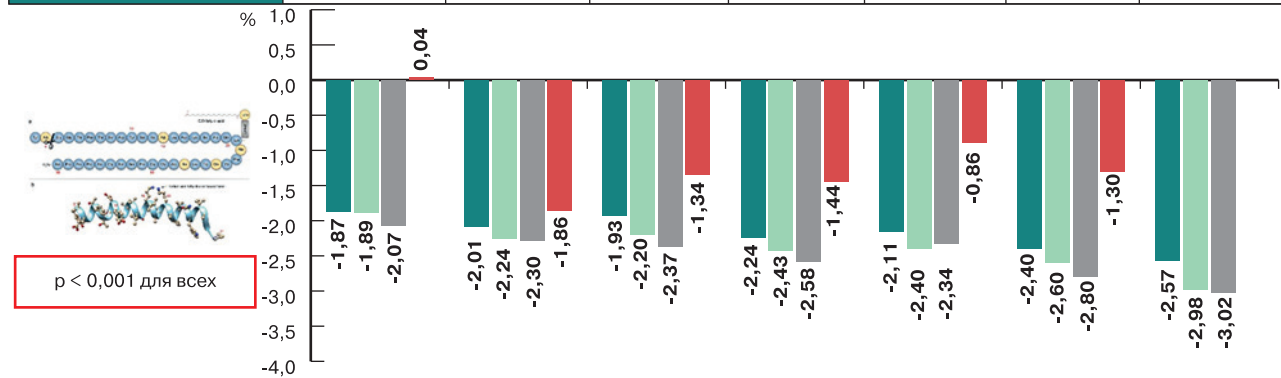


Рисунок 6. Динамика снижения гликированного гемоглобина (HbA1c) в исследовательской программе SURPASS

(изменение уровня гликированного гемоглобина) [17]. В SURPASS J-моно первичной конечной точкой была безопасность и переносимость терапии тирзепатидом в различных дозировках в течение 52 нед.: их оценка проводилась по частоте возникновения нежелательных явлений, связанных с лечением.

Эффективность тирзепатида (5, 10 и 15 мг 1 раз в неделю) в качестве монотерапии СД2 по сравнению с плацебо впервые подтвердило исследование SURPASS-1 (478 участников, средний возраст 54,1 года, средняя длительность СД 4,7 года, 48% женщин, HbA1c = 7,9%, медиана наблюдения 40 нед.), продемонстрировав улучшение гликемического контроля на фоне его применения. Тирзепатид обеспечил выраженное снижение гликированного гемоглобина (HbA1c), причем от 31 до 52% пациентов достигли нормогликемии (HbA1c <5,7%). Среднее снижение HbA1c составило 1,87–2,07% против 0,04% в группе плацебо ($p < 0,001$; *рис. 6*). Также у пациентов в группе тирзепатида наблюдалось значительное снижение массы тела (от 7 до 9,5 кг) без повышения риска клинически значимой или тяжелой гипогликемии (<3 ммоль/л). Безопасность тирзепатида соответствовала профилю, ожидаемому для арГПП-1 [18]. Таким образом, результаты SURPASS-1 показали высокую эффективность и хорошую переносимость тирзепатида в рамках монотерапии СД2 с существенным улучшением гликемического контроля и снижением массы тела по сравнению с плацебо.

В исследовании SURPASS-2 тирзепатид (5, 10 и 15 мг) сопоставлялся с арГПП-1 семаглутидом (1,0 мг) у пациентов с СД2 ($n = 1879$, средний возраст 56,6 года, средний стаж СД 8,6 года, 53% женщин, HbA1c = 8,2%, медиана наблюдения 40 нед.). Через 40 нед. тирзепатид продемонстрировал превосходство над семаглутидом во всех исследуемых дозировках по среднему изменению уровня HbA1c ($p < 0,001$). Снижение HbA1c составило

2,01–2,30% при применении тирзепатида против 1,86% в группе семаглутида ($p < 0,0001$; см. *рис. 6*). Уровень HbA1c <5,7% был достигнут у 27–46% пациентов, получавших тирзепатид, и у 19% участников, использовавших семаглутид ($p < 0,0001$). Уменьшение массы тела также оказалось более выраженным на фоне терапии тирзепатидом (от -7,6 до -11,2 кг) по сравнению с семаглутидом (-5,7 кг), с разницей в -1,9, -3,6 и -5,5 кг для доз 5, 10 и 15 мг тирзепатида соответственно [19]. Следовательно, результаты SURPASS-2 убедительно продемонстрировали более выраженный контроль гликемических параметров и массы тела при лечении тирзепатидом в сравнении с терапией семаглутидом.

Исследование SURPASS-3 сравнивало эффективность еженедельного тирзепатида (5, 10 и 15 мг) с ежедневным инсулином деглудек у пациентов с СД2, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне приема метформина в сочетании с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) или без них (1437 участников, средний возраст 57,4 года, средняя длительность СД 8,4 года, 44% женщин, HbA1c = 8,17%, медиана наблюдения 52 нед.). Тирзепатид продемонстрировал более выраженное снижение HbA1c – в среднем на 1,93–2,37% против 1,34% в группе инсулина деглудек ($p < 0,001$; *рис. 6*). Примечательно, что целевой уровень HbA1c <7,0% был достигнут у 93% пациентов на тирзепатиде, а HbA1c <5,7% – у 26–48%. По данным непрерывного мониторинга глюкозы при приеме тирзепатида отмечалось значительное увеличение времени нахождения в целевом диапазоне (TIR) – с 32–40 до 85–91%, тогда как в группе сравнения аналогична динамика составила на 22 → 75%. При этом время нахождения ниже целевого диапазона (<3,9 ммоль/л) и вариабельность гликемии были значительно ниже в группе тирзепатида ($p < 0,0001$). Уменьшение массы тела также оказалось более выраженным при терапии

тирзепатидом (-9,8, -13 и -15,2 кг для доз 5, 10 и 15 мг соответственно) по сравнению с инсулином деглудек. Добавим, что в рамках исследования SURPASS-3 был проведен дополнительный субанализ, установивший, что лечение тирзепатидом ассоциировалось со значительным снижением содержания жира в печени, объема висцеральной жировой ткани и абдоминальной подкожной жировой ткани; это было подтверждено МР-спектроскопией (уровень внутривисцерального жира снизился в среднем на 8,09% в группе тирзепатида и только на 3,38% в группе инсулина деглудек ($p < 0,0001$)) [20]. Таким образом, тирзепатид превосходил инсулин деглудек в достижении гликемического контроля, снижении массы тела и улучшении метаболических показателей, включая уменьшение стеатоза печени.

Исследование SURPASS-4 оценивало эффективность тирзепатида (5, 10 и 15 мг) в сравнении с инсулином гларгина у пациентов с СД2 высокого сердечно-сосудистого риска и недостаточным гликемическим контролем на фоне пероральной сахароснижающей терапии ($n=1995$, средний возраст участников 63,6 года, средняя длительность СД 11,8 года, 38% женщин, $HbA1c = 8,52\%$, медиана наблюдения 104 нед.). Через 52 нед. тирзепатид показал значительное улучшение гликемического контроля — снижение $HbA1c$ на 2,24–2,58 против 1,44% на фоне терапии инсулином гларгина ($p < 0,0001$; см. рис. 6), достижение нормогликемии ($HbA1c < 5,7\%$) у 23–43% пациентов и выраженное снижение массы тела (-7,1, -9,5 и -11,7 кг для доз 5, 10 и 15 мг соответственно) против увеличения массы тела на +1,9 кг в группе инсулина гларгина ($p < 0,0001$). Особо стоит отметить результаты дополнительного субанализа исследования SURPASS-4, согласно которым тирзепатид замедлял снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и клинически значимо снижал соотношение альбумин/креатинин мочи по сравнению с инсулином гларгином. На исходном уровне средняя СКФ у пациентов равнялась 81 мл/мин./1,73 м², медиана соотношения альбумин/креатинин — 15 мг/г (у 17% участников — СКФ < 60 мл/мин./1,73 м², у 28% — микроальбуминурия, у 8% — макроальбуминурия). Частота комбинированной почечной конечной точки (снижение рСКФ $\geq 40\%$, терминальная стадия заболевания почек, смерть от почечной недостаточности или впервые выявленная макроальбуминурия) была на 42% ниже в группе тирзепатида (относительный риск (ОР) 0,58; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,43–0,8), преимущественно за счет снижения впервые выявленной макроальбуминурии [21]. Таким образом, данные, полученные в SURPASS-4, продемонстрировали, что тирзепатид эффективно улучшает гликемический контроль, способствует снижению массы тела и улучшает почечные исходы у пациентов с СД2 высокого сердечно-сосудистого риска независимо от длительности заболевания и получаемой терапии.

Исследование SURPASS-5 оценивало эффективность добавления тирзепатида пациентам, уже по-

лучавшим инсулин гларгин, но не достигшим адекватного гликемического контроля (475 участников, средний возраст 61 год, средняя продолжительность СД 13,3 года, 44% женщин, $HbA1c = 8,31\%$, медиана наблюдения 40 нед.). Интенсификация лечения с включением тирзепатида привела к среднему снижению $HbA1c$ на 2,11–2,40% от исходного уровня против 0,86% при применении плацебо. При этом в группе тирзепатида требовалась коррекция доз инсулина в сторону снижения ($p < 0,001$; см. рис. 6). Нормогликемия ($HbA1c < 5,7\%$) была достигнута у 24,4–49,6% пациентов, получавших тирзепатид ($p < 0,001$). Уровень $HbA1c < 7\%$ был зарегистрирован у 85–90% пациентов на тирзепатиде против 34% в группе плацебо ($p < 0,001$). При приеме тирзепатида в дозах 5, 10 и 15 мг наблюдалось снижение массы тела -5,4, -7,5 и -8,8 кг соответственно, в то время как в группе плацебо было отмечено увеличение этого параметра на 1,6 кг (различия составили -7,1, -9,1 и -10,5 кг; $p < 0,0001$) [22]. Таким образом, исследования SURPASS-4 и SURPASS-5 подтверждают эффективность тирзепатида при различных клинических сценариях, в том числе при интенсификации терапии у пациентов на инсулине, сопровождающуюся снижением доз инсулиновых препаратов, массы тела и улучшением почечных исходов. Эти данные свидетельствуют о широком потенциале тирзепатида в терапии СД2, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или недостаточным ответом на получаемое лечение.

Особенностью программы SURPASS было то, что тирзепатид исследовался не только в различных клинических ситуациях, но и в различных этнических группах, в частности в азиатской популяции. Это представляется особенно важным ввиду особенностей метаболизма и предрасположенности к развитию СД2 этой этнической группы. В исследовании SURPASS J-mono на японской когорте пациентов с непродолжительным СД2 ($n = 636$, средний возраст 56,6 года, средняя длительность СД 4,4 года, 24% женщин, $HbA1c = 8,2\%$, медиана наблюдения 52 нед.) эффективность тирзепатида (5, 10 и 15 мг) сопоставлялась с арГПП-1 дулаглутидом (0,75 мг). Тирзепатид превосходил дулаглутид как по показателям гликемического контроля, так и в плане снижения массы тела. В группе тирзепатида, применявшегося в дозах 5–15 мг, наблюдалось снижение уровня $HbA1c$ в среднем на 2,4–2,8% после 52 нед. лечения против 1,3% в группе дулаглутиды ($p < 0,001$) [23].

Второе исследование на японской популяции, SURPASS J-combo (443 участников, средний возраст 57 лет, средняя продолжительность СД 8,6 года, 24% женщин, $HbA1c = 8,6\%$, медиана наблюдения 72 нед.), было направлено в первую очередь на оценку безопасности тирзепатида (5, 10 и 15 мг) в качестве дополнительной терапии у японских пациентов с СД2, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне пероральных сахароснижающих препаратов (метформина, производных сульфонилмочевины, ин-

гибиторов α -глюкозидазы, тиазолидиндионов, глинидов или иНГЛТ-2). Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме терзипатида были назофарингит (17%), тошнота (17%), запор (12%), диарея (12%) и снижение аппетита (10%), при этом все они характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести. Исследование завершили 90% участников, не было зарегистрировано тяжелых осложнений, которые привели бы к летальному исходу [24]. Таким образом, тирзепатид показал хорошую переносимость и эффективность при дополнительном назначении к стандартной терапии СД2, а также значительное улучшение гликемического контроля и снижение массы тела независимо от приема базовых пероральных сахароснижающих препаратов в японской популяции.

Кроме того, Zeitler P. et al. был выполнен post-hoc анализ с целью оценки эффективности тирзепатида в зависимости от возраста дебюта СД2. В него были включены пациенты ($n = 3792$), участвовавшие в исследованиях SURPASS 1, 2, 3. Участники были рандомизированы в группы, получавшие тирзепатид в дозах 5, 10 или 15 мг 1 раз в неделю либо один из препаратов сравнения — семаглутид 1 мг, инсулин деглудек или плацебо. При сравнительном анализе было установлено, что участники с ранним началом СД2 имели более выраженные нарушения метаболических показателей. Это проявлялось более высокими уровнями гликемии, более высокими средними значениями массы тела и индекса массы тела (ИМТ), а также аналогичными изменениями в атерогенном липидном профиле (повышенным уровнем ТГ и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПВП). Несмотря на это, на 40-й неделе лечения были отмечены схожие улучшения показателей HbA1c (-2,6 против -2,4%), массы тела (-14 против -13 кг), окружности талии (-10 против -10 см), уровня триглицеридов (-26 против -24%), ЛПВП (7 против 7%) и систолического артериального давления (-6 против -7 мм рт. ст.) в обеих подгруппах, получавших тирзепатид, вне зависимости от возраста дебюта СД2. Более того, при оценке первичной конечной точки 85–94% участников с ранним началом СД2, принимавших тирзепатид 15 мг, достигли целевого значения HbA1c <7,0% по сравнению с 89–94% пациентами с поздним дебютом заболевания. Дополнительно целевого значения HbA1c <5,7% достигли 46–65% участников с ранним началом СД2 и 47–51% у пациентов с поздним началом диабета, применявших тирзепатид в дозе 15 мг [25]. Следовательно, данные этого анализа свидетельствуют, что тирзепатид эффективно улучшает ключевые метаболические и кардиометаболические показатели как у пациентов с ранним, так и с поздним дебютом СД2, несмотря на более неблагоприятный исходный профиль у группы с ранним началом заболевания.

Таким образом, результаты программы клинических исследований SURPASS убедительно показали превосходство тирзепатида над плацебо и другими са-

хароснижающими препаратами (семаглутидом, дулаглутидом, инсулином гларгином и деглудеком) в улучшении гликемического контроля, снижении массы тела и других метаболических параметров у пациентов с СД2 (включая стеатоз печени), независимо от используемой дозы, сопутствующей терапии или исходных характеристик пациентов. Эти данные подтверждают, что тирзепатид является эффективным и многообещающим инновационным антидиабетическим препаратом и открывают новые возможности для улучшения исходов лечения у пациентов с СД2 в самых различных клинических ситуациях. Согласно правилам Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), каждый сахароснижающий препарат, помимо эффективности в отношении гликемического профиля, должен обладать безопасностью в отношении сердечно-сосудистой системы. В рамках заранее определенного анализа сердечно-сосудистой безопасности, включавшего 7 исследований SURPASS (4887 пациентов на тирзепатиде, 2328 в контрольной группе), наблюдалась тенденция к снижению риска MACE-4 на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,57–1,11), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 10% (ОР 0,90; 95% ДИ: 0,50–1,61) и общей смертности на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,51–1,25) [26]. Тем не менее отсутствие повышения кардиоваскулярного риска по сравнению с плацебо, в сочетании с положительными данными по улучшению других кардиометаболических факторов позволяет предположить благоприятное влияние тирзепатида на сердечно-сосудистую систему. Окончательные выводы о его кардиопротективных свойствах ожидаются по результатам крупномасштабного исследования SURPASS-CVOT, в рамках которого изучается как не меньшая эффективность, так и превосходство тирзепатида над дулаглутидом в снижении риска главной конечной точки MACE.

Результаты исследования SURPASS стали основанием для одобрения терзипатида FDA 13 мая 2022 г.: первым одобренным самостоятельным показанием к его применению стало лечение СД2 в дополнение к диете и физической нагрузке с целью улучшения контроля гликемии.

Потенциал тирзепатида в лечении ожирения: результаты исследования SURMOUNT

Учитывая высокую экспрессию рецепторов ГИП в жировой ткани, минимальный риск гипогликемии благодаря его глюкозозависимому механизму действия, а также выраженное снижение массы тела, отмеченное в исследовании SURPASS в группе тирзепатида, представлялось особо интересным и клинически важным для регистрации нового показания изучить препарат в когорте пациентов с ожирением как с наличием СД2, так и без него. Эта задача была решена в рамках серии работ SURMOUNT (The Study of Tirzepatide in Participants with Obesity or Overweight),

которые представляют собой масштабное «зонтичное» многоцентровое двойное РКИ III фазы, включающее 5 отдельных исследований [27]. Критериями исключения из этого РКИ были наличие СД (кроме SURMOUNT-2), изменение массы тела >5 кг в течение 90 дней до скрининга, предшествующее или планируемое бариатрическое хирургическое вмешательство, а также применение препаратов, способствующих снижению веса, за 90 дней до скрининга. Первичной конечной точкой служило процентное изменение массы тела от исходного уровня и достижение снижения массы тела на 5% или более, что определялось как клинически значимый эффект. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для еженедельного подкожного введения тирзепатида в дозах 5 мг ($n = 630$), 10 мг ($n = 636$) или 15 мг ($n = 636$) либо плацебо ($n = 643$) в течение 72 нед. в дополнение к мерам по модификации образа жизни.

В исследовании SURMOUNT-1, включившем 2539 пациентов с ожирением (средний возраст 44,9 года, ИМТ 38 кг/м^2 , 67,5% женщин, длительность наблюдения 72 нед.), тирзепатид продемонстрировал высокую эффективность в уменьшении массы тела. К концу исследования среднее относительное снижение веса составило -15,9% при применении 5 мг, -19,5% при использовании 10 мг и -20,9% при введении 15 мг тирзепатида, что значительно превосходило аналогичный показатель группе плацебо (-3,1%; $p < 0,0001$; см. рис. 6). Уменьшение массы тела на 5% или более было достигнуто у 85, 89 и 91% участников, получавших тирзепатид 5, 10 и 15 мг соответственно, по сравнению с 35% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Показательно, что 50% пациентов в группе 10 мг и 57% в группе 15 мг достигли снижения массы тела на 20% или более, тогда как на плацебо аналогичное значение составило лишь 3% ($p < 0,0001$). Также при применении тирзепатида было отмечено статистически значимое среднее уменьшение окружности талии: -14, -17,7 и -18,5 см при использовании доз 5, 10 и 15 мг соответственно против -4 см в группе плацебо с расчетной разницей -10,1, -13,8 и -14,5 см соответственно ($p < 0,0001$) [28].

Таким образом, исследование SURMOUNT-1 показало беспрецедентно высокую степень снижения массы тела и уменьшения окружности талии на фоне лечения тирзепатида в рамках монотерапии у пациентов с ожирением, значительно превосходившую показатели в группе плацебо.

Учитывая тесную связь ожирения с СД2, исследование SURMOUNT-2 ($n = 938$) оценивало эффективность тирзепатида в дозах 10 и 15 мг у пациентов с избыточным весом / ожирением и СД2 (средний возраст 54,2 года, ИМТ $36,1 \text{ кг/м}^2$, 51% женщин, медиана наблюдения 72 нед.). Среднее снижение массы тела составило -12,8% при использовании 10 мг и -14,7% при применении 15 мг тирзепатида, что оказалось значительно больше аналогичного значения (-3,2%) в группе плацебо; $p < 0,0001$; рис. 7). Снижение массы

тела на $\geq 5\%$ было достигнуто у 81,6 и 86,4% пациентов, применявших тирзепатид 10 мг и 15 мг соответственно, против 30,6% участников, получавших плацебо ($p < 0,0001$). Вторичные конечные точки также продемонстрировали выраженные эффекты в группе тирзепатида: снижение веса на $\geq 10\%$ у 63–70% пациентов по сравнению с 8,7% в группе плацебо, на $\geq 15\%$ — у 41–52 против 2,6% ($p < 0,0001$), на $\geq 20\%$ — у 23–34 против 1% ($p < 0,0001$) [29]. Таким образом, исследование SURMOUNT-2 подтвердило высокую эффективность тирзепатида в снижении веса у пациентов с ожирением и СД2.

В исследовании SURMOUNT-3 ($n = 579$) продолжительностью 84 нед., включая 12-недельный вводный период интенсивной коррекции образа жизни (гипокалорийное питание, физическая активность, медицинское сопровождение) и последующие 72 нед. после рандомизации, приняли участие пациенты с ожирением (средний возраст 45,6 года, ИМТ $38,6 \text{ кг/м}^2$, 62,9% женщин). Участники, достигшие снижения массы тела на $\geq 5\%$ в течение вводного периода, были рандомизированы для получения тирзепатида или плацебо. Среднее уменьшение массы тела за начальный 12-недельный период составило -6,9%. Общее среднее снижение массы тела от начала исследования до его окончания (0–84 нед.) достигло -26,6% в группе тирзепатида против -3,8% в группе плацебо ($p < 0,0001$; см. рис. 7). В период с момента рандомизации до 72-й недели (12–84-я недели) на фоне терапии тирзепатидом наблюдалось среднее снижение веса от исходного на 21,1%, тогда как в группе плацебо было зафиксировано увеличение веса на 3,3% ($p < 0,0001$). Значительное снижение массы тела, на $\geq 5\%$ от исходного уровня (измеренного на момент рандомизации), к 84-й неделе отмечалось у 94,4% участников, получавших тирзепатид, по сравнению с 10,7% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Кроме того, уменьшение массы тела на ≥ 10 , ≥ 15 и $\geq 20\%$ было достигнуто соответственно у 88, 73,9 и 54,9% пациентов, использовавших тирзепатид, против 4,8, 2,1 и 1% в группе плацебо ($p < 0,0001$) [30]. Исследование SURMOUNT-3 продемонстрировало, что интенсивная программа по изменению образа жизни в сочетании с применением тирзепатида позволяет достичь и поддерживать значительное снижение массы тела у пациентов с ожирением, причем более 90% участников достигают клинически значимого уменьшения веса.

В исследовании SURMOUNT-4 ($n = 670$) с медианой наблюдения 88 нед. (включая 36-недельный вводный период интенсивной программы здорового образа жизни и последующие 52 нед. после рандомизации) изучалась оптимальная тактика поддержания достигнутого веса. Участники (средний возраст 48 лет, ИМТ $38,4 \text{ кг/м}^2$, 70,6% женщин), у которых имелось снижение массы тела на фоне 36-недельной терапии тирзепатидом в максимальной дозе 15 мг, были рандомизированы для продолжения терапии тирзепатидом или перехода на плацебо. Среднее изменение массы

Исследование	SURMONT-1	SURMONT-2	SURMONT-3	SURMONT-4	SURMONT-5
N = число	2539	938	579	670	751
Средний возраст (лет)	44,9	54,2	45,6	48	44,7
ИМТ (КГ/м²)	38	36,1	38,6	38,4	39,4
Медиана наблюдения	72 недель	72 недель	84 недель	88 недель	72 недели

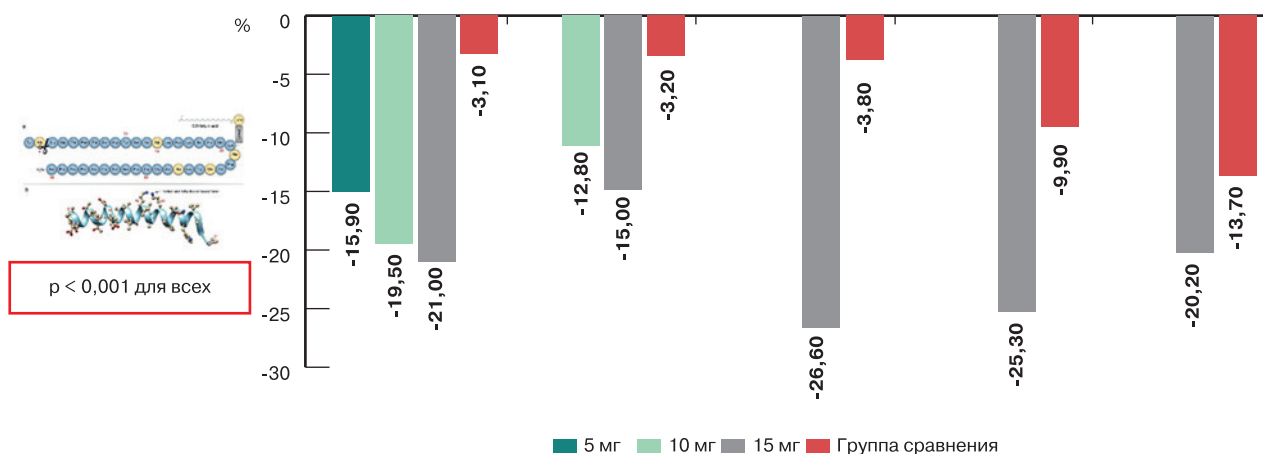


Рисунок 7. Динамика изменений массы тела на фоне применения тирзепатида и плацебо в исследовательской программе SURMOUNT

тела от момента рандомизации (36–88-я недели) составило -6,7% в группе продолжения терапии тирзепатидом против +14,8% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Суммарный процент снижения массы тела за весь период наблюдения (0–88-я недели) равнялся 25,3% в группе тирзепатида против 9,9% в группе плацебо ($p < 0,0001$; см. *рис. 7*). К 88-й неделе 98,5% участников, получавших тирзепатид, достигли снижения массы тела $\geq 5\%$, по сравнению с 69% в группе плацебо. Значительное большинство участников в группе тирзепатида достигло снижения массы тела на $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 20\%$ (94, 87,1 и 72,6% соответственно), тогда как на фоне приема плацебо эти показатели были равны 44,4, 24 и 11,6% ($p < 0,0001$) [31]. Исследование SURMOUNT-4 показало, что продолжение терапии тирзепатидом после достижения значительного снижения веса на фоне коррекции образа жизни позволяет эффективно поддерживать достигнутый результат и предотвращать набор веса, в отличие от плацебо.

Особый интерес представляют данные исследования SURMOUNT-5 ($n = 750$, средний возраст 44,7 года, ИМТ 39,4 кг/м², 64,7% женщин), в котором тирзепатид сопоставлялся с семаглутидом (2,4 мг) — наиболее эффективным арГПП-1, одобренным для лечения ожирения. В ходе исследования участники были рандомизированы в соотношении 1:1 для еженедельного подкожного введения тирзепатида в дозах 10 или 15 мг либо максимально переносимой дозы семаглутида (1,7 или 2,4 мг) в течение 72 нед. Среднее изменение массы тела к 72-й неделе составило -20,2% на фоне терапии тирзепатидом и -13,7% при лечении семаглутидом ($p < 0,001$; см. *рис. 7*). Среднее изменение окружности талии было -18,4 см при применении тирзепатида

и -13 см при использовании семаглутида ($p < 0,001$) [32]. У пациентов, получавших тирзепатид, отмечалась более высокая частота достижения снижения массы тела на 10, 15 и 20% по сравнению с группой семаглутида. Таким образом, исследование SURMOUNT-5 высветило превосходство тирзепатида над семаглутидом в достижении более выраженного снижения массы тела и окружности талии у пациентов с ожирением без СД, подтвердив его лидирующую позицию в терапии ожирения среди одобренных средств медикаментозной терапии.

Исследования серии SURMOUNT убедительно показали высокую эффективность тирзепатида в терапии ожирения и избыточной массы тела. Во всех исследованиях этот препарат вызывал значительное и устойчивое снижение массы тела, превосходящее как плацебо, так и другие современные препараты для лечения ожирения, в частности семаглутид. Дополнительно тирзепатид способствует уменьшению окружности талии и поддержанию достигнутого снижения веса, что имеет важное значение для долгосрочного управления ожирением и уменьшения связанных с ним рисков для здоровья. Данные, полученные в этих исследованиях, открывают новые перспективы в лечении ожирения, позиционируя тирзепатид как один из наиболее эффективных фармакологических инструментов в этой области. Результаты исследования SURMOUNT стали основанием для регистрации второго самостоятельного показания к применению тирзепатида — лечение ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или избыточной массы тела (ИМТ ≥ 27 кг/м²) при наличии как минимум одного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

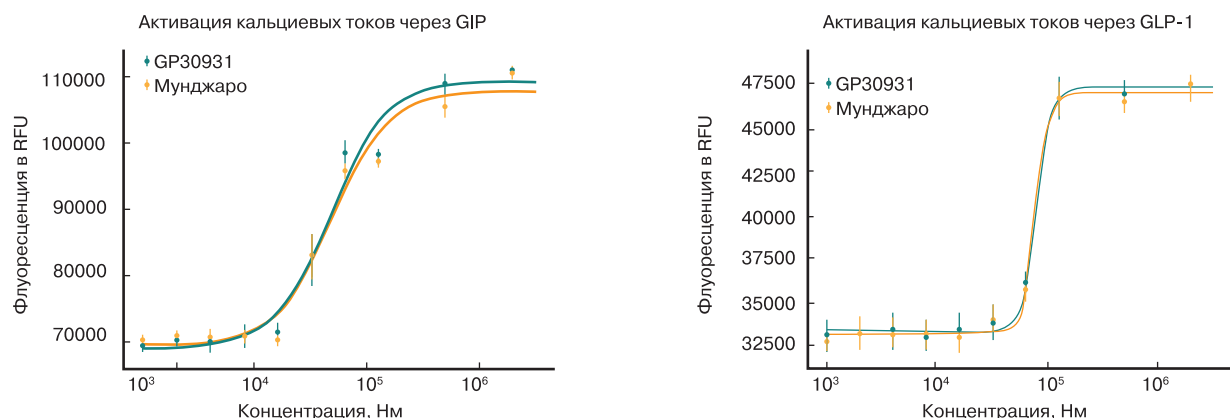


Рисунок 8. Клеточный тест «Активация кальциевых токов через ГИП и ГПП-1»: усредненные кривые «доза – эффект» (Mean \pm SEM).

Примечание: ГИП/ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП), GLP-1/ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1. Адаптировано из [33]

Возможности применения отечественного тирзепатида в клинической практике

Учитывая высокую распространенность ожирения и СД2 в России, а также крайне негативное влияние этих состояний на продолжительность и качество жизни, вопрос доступности терапии тирзепатидом является критически важным для отечественных пациентов. На данный момент единственный препарат, содержащий тирзепатид, под торговым наименованием Мунджаро® (Mounjaro®), официально не зарегистрирован на территории РФ и Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и не поставляется в страны Союза. Это стимулировало российские фармацевтические компании к разработке собственных дженериков тирзепатида с целью обеспечения пациентов этим передовым лекарственным средством.

В 2025 г. компанией ГЕРОФАРМ был зарегистрирован тирзепатид под торговым наименованием Седжаро®. Комплексное исследование, проведенное с использованием ортогональных методов, подтвердило, что препараты Седжаро® и Мунджаро® являются структурно идентичными, имеют сопоставимый профиль примесей и демонстрируют биологическую эквивалентность. Функциональная и метаболическая эквивалентность препаратов была достоверно подтверждена в двух клеточных тестах, отражающих фармакологически релевантные механизмы действия тирзепатида, – активацию рецепторов ГПП-1 и ГИП [33] (рис. 8).

Таким образом, регистрация препарата Седжаро® создает предпосылки к повышению доступности современной и эффективной терапии ожирения и СД2 в России, предоставляя пациентам аналог оригиналь-

ного препарата с доказанной структурной, биологической, функциональной и метаболической эквивалентностью.

Заключение

СД2 и ожирение представляют собой две взаимосвязанные метаболические пандемии, формирующие глобальную угрозу для здоровья населения и оказывающие многогранное негативное воздействие на заболеваемость, смертность и общее качество жизни. Эти часто сосуществующие состояния характеризуются комплексом патофизиологических нарушений, среди которых особое место занимает дефект инкретинового ответа. Он проявляется как при СД2, так и при ожирении, затрагивая ключевые механизмы регуляции углеводного обмена. Основными инкретинами, участвующими в поддержании гомеостаза глюкозы, являются ГПП-1 и ГИП. Обладая различными, но комплементарными эффектами, эти гормоны играют критически важную роль в поддержании гликемического контроля. В последние десятилетия фармацевтическая индустрия достигла значительного прогресса в разработке препаратов с инкретиновой активностью. К наиболее перспективным среди них в настоящее время относится тирзепатид – первый в своем классе двойной агонист рецепторов ГПП-1 и ГИП, чье одобрение в мае 2022 г. ознаменовало начало новой эры в лечении метаболических заболеваний. Тирзепатид, получивший неофициальное название «твинкретин», демонстрирует выдающуюся эффективность как в отношении контроля гликемии, так и в снижении массы тела, что делает его мощным инструментом для комплексного управления СД2 и ожирением, а также для уменьшения кардиометаболических рисков.

Литература/References

- Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: Global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;gfaf177. doi: 10.1093/ndt/gfaf177.
- Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus-an overview. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1882. doi: 10.3390/ijms25031882.
- Ahren B. DPP-4 inhibition and the path to clinical proof. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:376. doi: 10.3389/fendo.2019.00376.
- Nauck M.A., Meier J.J. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab*. 2018;20(Suppl. S1):5–21. doi: 10.1111/dom.13129.
- Yang J, Gu Y, Chen H, Wang H, Hong L, Li B, Yang L. Tirzepatide's innovative applications in the management of type 2 diabetes and its future prospects in cardiovascular health. *Front Pharmacol*. 2024;15:1453825. doi: 10.3389/fphar.2024.1453825.
- Muzurovic EM, Volcansek S, Tomsic KZ, Janez A, Mikhailidis DP, Rizzo M et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity/metabolic syndrome, prediabetes/diabetes and non-alcoholic fatty liver disease-current evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2022;27:10742484221146371. doi: 10.742484221146371.

7. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15–30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009.
8. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D 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 cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
9. Adriaenssens AE, Biggs EK, Darwish T, Tadross J, Suktharankar T, Girish M et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-expressing cells in the hypothalamus regulate food intake. *Cell Metab.* 2019;30(5):987–96.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2019.07.013.
10. Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, Waldner RC, DiMarchi RD, Muller TD et al. Recent advances in incretin-based pharmacotherapies for the treatment of obesity and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:838410. doi: 10.3389/fendo.2022.838410.
11. Yu X, Chen S, Funcke JB, Straub LG, Pirro V, Emont MP et al. The GIP receptor activates futile calcium cycling in white adipose tissue to increase energy expenditure and drive weight loss in mice. *Cell Metab.* 2025;37(1):187–204.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2024.11.003.
12. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1431292. doi: 10.3389/fendo.2024.1431292.
13. Heimbürger SM, Bergmann NC, Augustin R, Gasbjerg LS, Christensen MB, Knop FK. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and cardiovascular disease. *Peptides.* 2020;125:170174. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170174.
14. Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B, Jensen MH, Gabe MBN et al. Separate and combined glucometabolic effects of endogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide 1 in healthy individuals. *Diabetes.* 2019;68(5):906–17. doi: 10.2337/db18-1123.
15. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: A novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):225. doi: 10.1186/s12933-021-01412-5.
16. Michałowska J, Miller-Kasprzak E, Bogdanski P. Incretin hormones in obesity and related cardiometabolic disorders: The clinical perspective. *Nutrients.* 2021;13(2):351. doi: 10.3390/nu13020351.
17. Psaltis JP, Marathe JA, Nguyen MT, Le R, Bursill CA, Marathe CS et al. Incretin-based therapies for the management of cardiometabolic disease in the clinic: Past, present, and future. *Med Res Rev.* 2025;45(1):29–65. doi: 10.1002/med.22070.
18. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernandez Lando L et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): A double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10295):143–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
19. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Perez Manghi FC, Fernandez Lando L, Bergman BK et al.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503–15. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
20. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, Frias JP, Fernandez Lando L, Brown K et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): A randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10300):583–98. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
21. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): A randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10313):1811–24. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
22. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: The SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(6):534–45. doi: 10.1001/jama.2022.0078.
23. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): A double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):623–33. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00188-7.
24. Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, Imaoka T, Ogawa Y. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): A multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):634–44. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00187-5.
25. Zeitler P, Galindo RJ, Davies MJ, Bergman BK, Thieu VT, Nicolay C et al. Early-onset type 2 diabetes and tirzepatide treatment: A post hoc analysis from the SURPASS clinical trial program. *Diabetes Care.* 2024;47(6):1056–64. doi: 10.2337/dc23-2356.
26. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: A pre-specified meta-analysis. *Nat Med.* 2022;28(3):591–98. doi: 10.1038/s41591-022-01707-4.
27. Hamza M, Papamargaritis D, Davies MJ. Tirzepatide for overweight and obesity management. *Expert Opin Pharmacother.* 2025;26(1):31–49. doi: 10.1080/14656566.2024.2436595.
28. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205–16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
29. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D et al.; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10402):613–26. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
30. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: The SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(11):2909–18. doi: 10.1038/s41591-023-02597-w.
31. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY et al.; SURMOUNT-4 Investigators. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: The SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2024;331(1):38–48. doi: 10.1001/jama.2023.24945.
32. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E et al.; SURMOUNT-5 Trial Investigators. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2025;393(1):26–36. doi: 10.1056/NEJMoa2416394.
33. Луговик И.А., Бабина А.В., Арутюнян С.С., Ермолаева Д.О., Сапарова В.Б., Кобелева Т.Н. с соавт. Первый дженерик тирзепатида GP30931: физико-химическое и биологическое сходство с референтным лекарственным средством. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2025;14(2):54–74. doi: 10.33380/2305-2066-2025-14-2-2084

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Измайлова Марьям Ярагиевна** — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку: maremizm@gmail.com

Рукопись получена 21.09.2025. **Рецензия получена** 15.10.2025. **Принята к публикации** 29.10.2025.

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

Tatyana Yu. Demidova — D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of endocrinology, institute of clinical medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

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

*Corresponding author: maremizm@gmail.com

Received: 21.09.2025. **Revision Received:** 15.10.2025. **Accepted:** 29.10.2025.