



Эффекты препаратов инкретинового ряда в отношении контроля гликемии и массы тела

Левицкая А.Н., Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г.

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

Нарушение эффектов инкретиновых гормонов – ведущая причина развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения. В настоящее время наиболее эффективными группами препаратов для лечения как СД2, так и ожирения считаются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (семаглутид, лираглутид и др.) и двойные агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида / глюкагоноподобного пептида-1 (тирезептид). При этом наиболее эффективным в отношении контроля гликемии и снижения массы тела является тирезептид, за которым следуют семаглутид и лираглутид.

Ключевые слова: глюкагоноподобный пептид-1, глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид, ожирение, сахарный диабет 2 типа, ожирение, семаглутид, лираглутид, тирезептид.

Для цитирования: Левицкая А.Н., Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г. Эффекты препаратов инкретинового ряда в отношении контроля гликемии и массы тела. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(3): 67–76.
doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-07



Effects of incretin drugs on glycemic control and body weight

Levitskaya A.N., Demidova T.Yu., Lobanova K.G.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Impaired effects of incretin hormones are the leading cause of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity. Currently, the most effective groups of drugs for the treatment of both T2DM and obesity are glucagon-like peptide-1 receptor agonists (semaglutide, liraglutide, etc.) and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide / glucagon-like peptide-1 receptor agonists (tirzepatide). Tirzepatide is the most effective in terms of glycemic control and weight loss, followed by semaglutide and liraglutide.

Key words: glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, obesity, type 2 diabetes mellitus, obesity, semaglutide, liraglutide, tirzepatide.

For citation: Levitskaya A.N., Demidova T.Yu., Lobanova K.G. Effects of incretin drugs on glycemic control and body weight. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 67–76. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-07

Введение

Инкретиновые гормоны, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид (ГИП), являются одними из ключевых регуляторов гликемии, аппетита и массы тела [1, 2]. За счет существования инкретинового эффекта, который определяется как быстрое и резкое усиление секреции инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой, стимулирующую синтез ГИП и ГПП-1 К- и L-клетками кишечника, обеспечивается свое временное и быстрое достижение постпрандbialной нормогликемии. При этом у здоровых людей на фоне инкретинового эффекта секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы (ПЖЖ) увеличивается в 2–3 раза по сравнению с внутривенным введением глюкозы. Таким образом, инкретиновый эффект служит ключе-

вым механизмом ответа на потребление углеводов и поддержание нормальной толерантности к глюкозе [1].

Также важно отметить, что за счет существования механизма «кишечник – мозг – периферия», посредством которого регулируются процессы перистальтики кишечника и поддерживаются липолиз, поглощение глюкозы гепатоцитами, синтез гликогена, образование буровой жировой ткани на фоне снижения глюкокортикоидов в печени, инкретиновые гормоны влияют на гомеостаз углеводов и липидов в организме. Более того, центральные эффекты ГПП-1 играют ключевую роль в контроле аппетита, так как участвуют в стимуляции секреции анорексигенного проопиомеланокартина и активации центра насыщения на фоне уменьшения выработки агапти-пептида и снижения активности центра голода [2].

Принимая во внимание то, что при сахарном диабете 2 типа (СД2) и ожирении имеет место выраженное нарушение функционирования инкретиновой системы, восполнение инкретинового дефекта (в первую очередь посредством применения агонистов рецепторов ГПП-1 и двойных агонистов рецепторов ГИП/ГПП-1) патогенетически оправданно, перспективно и высоко эффективно в отношении гликемического контроля и контроля массы тела как у больных СД2, так и у пациентов с ожирением.

Патогенетическая основа эффективности инкретинов при СД2

Одна из 11 ключевых причин развития СД2 – нарушение инкретинового эффекта [3]. Клинически это проявляется снижением и резким замедлением (иногда полным отсутствием) ранней фазы постпрандиальной секреции инсулина, возникающей под действием ГПП-1 и ГИП, что определяет повышение гликемии после приема пищи [4].

Точный механизм, посредством которого нарушаются процессы реализации инкретинового эффекта, до конца не изучен. Одним из возможных объяснений возникновения инкретинового дефекта служит дисбаланс секреции ГИП и ГПП-1 в кишечнике. Действительно, в ранних исследованиях у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми добровольцами отмечалась гиперсекреция ГИП на фоне сниженной секреции ГПП-1 [4]. Однако в более поздних метаанализах было наглядно продемонстрировано, что секреция инкретиновых гормонов (ГПП-1 и ГИП) у больных СД2 сопоставима с показателями здоровой популяции [5]. Тем не менее было обнаружено, что по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии происходит прогрессивное снижение постпрандиального уровня ГПП-1 [6]. Вследствие этого гипотеза о преимущественном влиянии ГИП на развитие хронической гипергликемии была исключена. Вместе с тем было подтверждено прогрессивное уменьшение уровня ГПП-1 по мере возрастания уровня гликемии и массы тела у пациентов с СД2.

Другой причиной развития СД2 на фоне дефекта инкретиновой системы выступает снижение инсулинового действия инкретинов. Установлено, что по сравнению со здоровыми лицами у пациентов с СД2 ГИП-зависимый синтез инсулина составляет только 40%, а ГПП-1-зависимая секреция инсулина составляет до 70% [4]. Иными словами, при СД2 инсулиновое действие ГИП нарушается более выражено, нежели эффект ГПП-1. Вероятно, причиной этому является тот факт, что на поверхности β -клеток ПЖЖ в большей степени представлены рецепторы к ГПП-1, чем к ГИП. Именно поэтому при наличии углеводных нарушений в первую очередь отмечается дефект инсулинового действия ГИП [7].

При этом эффекты ГИП и ГПП-1 в отношении секреции глюкагона у больных с СД2 значительно не изменяются: ГПП-1 обладает глюкагоностатическим действием, в то время как ГИП стимулирует секрецию глюкагона. Тем не менее существуют данные, наглядно демонстрирующие, что в условиях хронической гипергликемии глюкагонотропное действие ГИП прекращается [4, 8].

Таким образом, при СД2 β -клетки ПЖЖ перестают реагировать на эффекты ГИП (резистентность к ГИП) и частично реагируют на эффекты ГПП-1. Поскольку ГИП является доминирующим гормоном в развитии инкретинового эффекта, несмотря на имеющийся, хоть и сниженный ответ ГПП-1 на прандиальную гликемию, инсулиновое действие инкретинов резко снижается, и это становится ведущей причиной развития хронической гипергликемии [9].

Ввиду того что у пациентов с СД2 частично сохранено инсулиновое действие ГПП-1 на фоне абсолютной резистентности к эффектам ГИП, агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) рассматриваются как патогенетически обоснованные и эффективные терапевтические агенты в отношении контроля гликемии [4]. Действительно, было показано, что введение экзогенного ГПП-1 стимулирует синтез инсулина и снижение гликемии, тогда как экзогенное введение ГИП не сопровождается какими-либо реакциями в плане изменения концентрации инсулина и глюкозы в крови [7, 9]. Также важно отметить, что по своим клиническим эффектам на контроль гликемии и массу тела арГПП-1 превосходят ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) [10]. Это объясняется выраженной супрафизиологичной активацией рецепторов к ГПП-1 на фоне терапии арГПП-1, тогда как действие иДПП-4 основано на prolongированном вырабатываемых в К- и L-клетках инкретинов [10, 11].

Единственная группа препаратов, которая продемонстрировала тенденцию к более выраженному снижению уровней гликемии и массы тела по сравнению с арГПП-1 у пациентов с СД2, – двойные агонисты рецепторов ГИП/ГПП-1 (арГИП/ГПП-1 – тирзепатид) [12]. Вероятной причиной более выраженной клинической результативности двойных арГИП/ГПП-1 является комплексная патогенетически оправданная стимуляция инкретинового эффекта ввиду активации рецепторов ГИП и ГПП-1. Еще одна причина улучшенной эффективности этого класса препаратов – возможное потенцирование эффектов ГПП-1 как на уровне β -клеток ПЖЖ, так и в головном мозге (ГМ), однако это предположение требует последующих доказательств [11, 12].

Таким образом, для лечения пациентов с СД2 в настоящее время наиболее перспективной группой препаратов служат так называемые мультиагонисты инкретиновой оси, представленные тирзепатидом, за которыми следуют арГПП-1 (например, семаглутид).

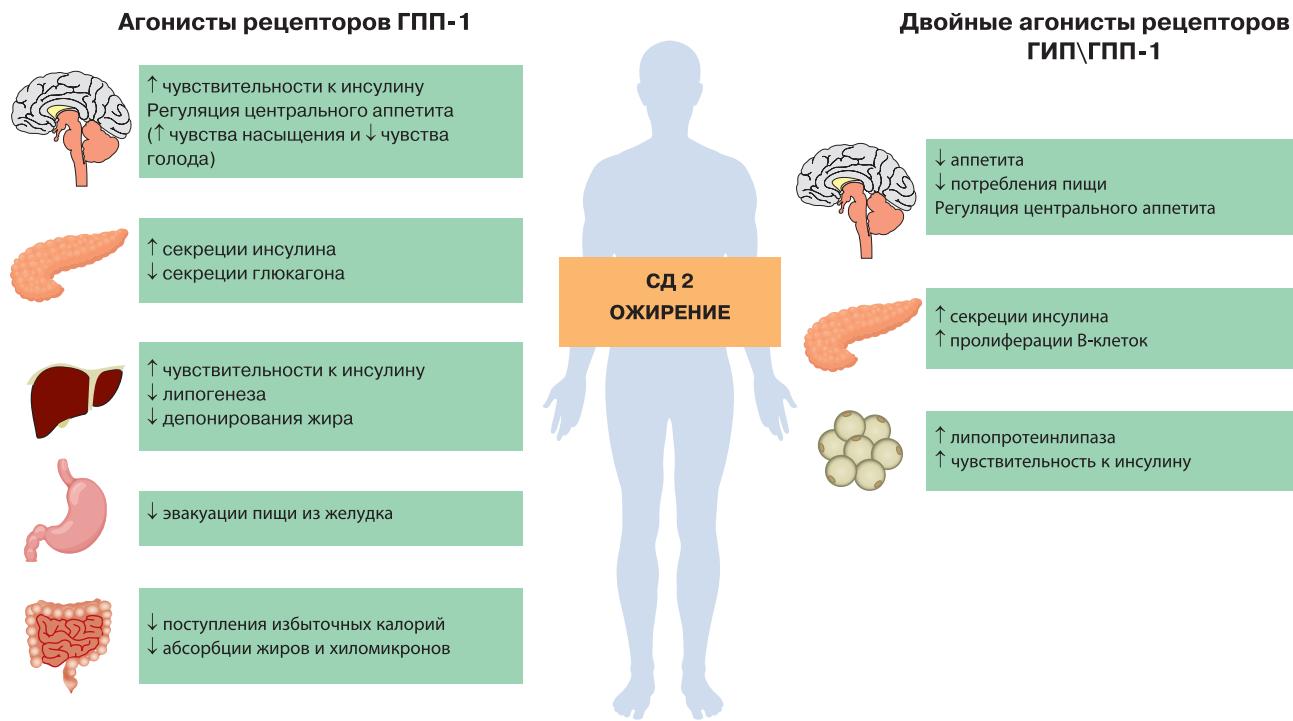


Рисунок. Сравнение механизма действия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и двойных агонистов рецепторов глюкозависимого инсулинопротропного полипептида / глюкагоноподобного пептида-1. Примечание: ↑ – усиление эффекта; ↓ – ослабление эффекта; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозависимый инсулинопротропный полипептид; СД2 – сахарный диабет 2 типа. Адаптировано из [9]

Особенности механизма действия инкретинов при ожирении

ИМТ демонстрирует прямую пропорциональную связь с секрецией ГПП-1 и инкретиновым эффектом: так, увеличение этого показателя ассоциировано с прогрессивным снижением секреции ГПП-1 и его инсулинопротропного действия. В частности, у пациентов с ожирением базальная секреция ГПП-1 не нарушена, однако отмечается уменьшение его постпрандиального выброса в кишечнике, что было подтверждено в исследовании, в котором участвовали больные СД2 как с наличием, так и отсутствием ожирения [13]. В то же время у пациентов с ожирением наблюдается увеличение постпрандиальной концентрации ГИП [9]. Метаанализ 23 исследований, посвященных изучению секреции ГИП на фоне орального глюкозотолерантного теста (ОГTT) у пациентов с СД2, показал, что в целом интенсивность этого процесса у них сопоставима со здоровыми добровольцами, однако по мере возрастания ИМТ все же происходит увеличение секреции ГИП [14]. Предполагается, что повышение уровня ГИП при ожирении выступает как важнейший регулятор постпрандиального увеличения уровня триглицеридов в крови [11].

Следовательно, при наличии ожирения отмечается выраженный инкретиновый дефект, и его коррекция в этой группе пациентов патогенетически обоснована. В настоящее время наглядно продемонстрированы преимущества арГПП-1 и двойных арГИП/

ГПП-1 в их влиянии на снижение массы тела [10]. При этом на примере арГПП-1 (лираглутида, семаглуттида) доказана необходимость применения более высоких дозировок этих препаратов для коррекции веса по сравнению с дозами, используемыми при лечении СД2. Вероятно, это объясняется тем, что при введении более высоких дозировок у данных препаратов выше шансы преодоления гематоэнцефалического барьера, поскольку в этом случае выше концентрация лекарственного вещества, не связанного с альбумином.

Основные характеристики арГПП-1 и двойных арГИП/ГПП-1

Как было указано ранее, инкретиновый дефект рассматривается в качестве одной из ведущих причин развития СД2 и ожирения, поэтому терапия арГПП-1 и двойными арГИП/ГПП-1 считается обоснованной и высоко эффективной мерой борьбы с хронической гипергликемией и избыточной массой тела. Механизм действия этих препаратов тесно связан с биологическими эффектами эндогенных ГПП-1 и ГИП, однако каждый из зарегистрированных для лечения СД2 и ожирения представителей арГПП-1 и единственный в настоящее время зарегистрированный FDA арГИП/ГПП-1 тирзепатид обладают индивидуальными уникальными особенностями, что определяет их различную эффективность. Сравнение механизма действия двух этих классов инкретиновых препаратов представлено на рисунке, а их сопо-

ставление по ряду других характеристик приведено в таблице 1.

Первым одобренным FDA в 2005 г. препаратом из группы арГПП-1 стал эксенатид с немедленным высвобождением. Он был разработан на основе эксендина-4 – пептида из 39 аминокислот, выделенного из яда ящерицы *Heloderma suspectum* и имеющего 53% гомологию с человеческим ГПП-1 [11, 15]. При этом эксенатид является синтетической версией эксендина-4 с амилированым C-концом, обеспечивающим стабильность молекулы химического вещества.

Следующим препаратом, разработанным на основе эксендина-4, был ликсисенатид – синтетический пептид, содержащий 44 аминокислоты и характеризовавшийся коротким периодом полувыведения (2–4 ч). С января 2023 г. производство препарата было прекращено по экономическим причинам (за исключением ликсисенатида в составе комбинированного препарата) [11, 15].

В 2012 г. FDA одобрило пролонгированную форму эксенатида, которая была получена путем разработки специальной капсулы, содержащей поли(D, L-лактид-ко-гликолид) – биоразлагаемый полимер, обеспечивающий контролируемое постепенное высвобождение лекарственного средства в течение длительного периода. Разработка пролонгированной формы позволила использовать препарат 1 раз в неделю, что сильно увеличило комплаентность пациентов с СД2, получающих терапию арГПП-1 [11, 15].

Однако использование препаратов на основе эксендина-4 характеризовалось быстрым почечным кли-

ренсом (из-за низкой молекулярной массы молекулы лекарственного вещества), а также их быстрой деградацией под действием фермента ДПП-4, что потребовало инновационного подхода к разработке лекарственных агентов. Именно поэтому следующей ступенью в разработке арГПП-1 стало появление в 2014 г. альбиглутид и дулаглутид – аналогов человеческого ГПП-1 с заменой аланина на глицин в положении 8; такая замена делает пептиды устойчивыми к ферментативной активности ДПП-4 и позволяет использовать указанные препараты 1 раз в неделю. При этом альбиглутид образуется в результате генетического слияния двух модифицированных рекомбинантных молекул ГПП-1, связанных друг с другом рекомбинантным человеческим альбумином, тогда как дулаглутид получают путем конъюгации двух аналогов ГПП-1 с Fc-фрагментом модифицированного моноклонального антитела (IgG4) через пептидный ((Gly 4 Ser) 3 Ala) линкер. Важно добавить, что оба препарата обладают большой молекулярной массой, что обуславливает их длительный почечный клиренс и пролонгацию клинических эффектов [11].

Наиболее инновационными, эффективными и гомологичными по отношению к человеческому ГПП-1 являются лираглутид и семаглутид, имеющие идентичную нуклеотидную последовательность с этим инкретиновым гормоном на 97 и 94% соответственно. Химическая структура обоих препаратов характеризуется наличием ацилированного лизина в положении 26 для облегчения нековалентного связывания сывороточного альбумина. Это необ-

Таблица 1. Сравнительная характеристика препаратов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и двойных агонистов рецепторов глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида / глюкагоноподобного пептида-1 [11, 15]

Характеристика	Препараты						
	Эксенатид	Эксенатид long	Ликсисенатид	Дулаглутид	Лираглутид	Семаглутид	Тирзепатид
Агонизм рецепторов	ГПП-1	ГПП-1	ГПП-1	ГПП-1	ГПП-1	ГПП-1	ГПП-1 и ГИП
Одобрение FDA для лечения СД2 (год одобрения)	Да (2005)	Да (2012)	Да (2016)	Да (2014)	Да (2010)	Да: 2017 – инъекционная форма; 2019 – пероральная форма	Да (2022)
Одобрение FDA для лечения ожирения (год одобрения)	Нет	Нет	Нет	Нет	Да (2014)	Да: 2021 – инъекционная форма	Да (2023)
Максимальная дозировка и частота применения	Парентеральная форма: 10 мкг 2 раза в день	Парентеральная форма: 2 мг 1 раз в неделю	Парентеральная форма: 20 мкг 1 раз в день	Парентеральная форма: 4,5 мг 1 раз в неделю (в России зарегистрирован в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю)	Парентеральная форма: 1,8 мг 1 раз в день при СД2; 3,0 мг 1 раз в день при ожирении	Парентеральная форма: 2 мг 1 раз в неделю при СД2; 2,4 мг 1 раз в неделю при ожирении (зарегистрирована в России 03.10.2024). Пероральная форма: 14 мг 1 раз в день	Парентеральная форма: 15 мг 1 раз в неделю (зарегистрирован в России 23.01.2025)

Примечание: long – форма пролонгированного действия; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

ходимо для продления периода полураспада данных химических молекул в плазме [11]. В отличие от лираглутида, семаглутид характеризуется заменой остатка аланина на некодирующую аминокислоту, 2-аминоизомаслянную кислоту (Aib) в положении 8, что определяет его защиту от N-концевого протеолиза при сохранении сродства к рецепторам ГПП-1 [11]. Эта особенность семаглутида крайне существенна, так как способна обеспечивать поддержание его высокой концентрации в течение всего периода лечения. Действительно, при изучении фармакокинетики лираглутида и семаглутида было установлено, что медианная концентрация семаглутида при его применении в дозе 1,0 мг в неделю составляет 30,6 нМ к 4-й неделе терапии и существенно не изменяется вплоть до 56-й недели [16], тогда при введении лираглутида в дозе 3,0 мг/неделю этот показатель достигает своего пика к 8-й неделе (29,4 нМ) и постепенно снижается вплоть до 56-й недели (17,7 нМ) [17]. Таким образом, особенности химической структуры семаглутида позволяют достигать более стабильной концентрации препарата на протяжении всего периода лечения, что позволяет считать его более эффективным (по сравнению с лираглутидом) в отношении контроля гликемии и массы тела [11]. Другое преимущество семаглутида заключается в способности этого арГПП-1 распространяться в глубокие и латеральные отделы гипоталамуса, достигая его задней части, в то время как лираглутид не распространяется дальше дугообразного ядра гипоталамуса; это также может потенциально объяснить большую эффективность семаглутида в сравнении с лираглутидом в плане снижения массы тела [18].

На сегодняшний день опубликованы данные о двух двойных арГИП/ГПП-1. Первый из них, NNC0090-2746, представляет собой пептид из 40 аминокислот, ацилированный жирной кислотой C16:0 до остатка лизина в положении 40. Модифицированный пептид содержит 2 замены Aib в положениях 2 и 20 с молекулярной массой 4,5 кДа. Благодаря такой химической структуре сродство NNC0090-274 к рецепторам ГИП и ГПП-1 в 7 и 5 раз выше, чем у соответствующих гормонов. Это предполагает высокую эффективность данной молекулы в контроле гликемии и массы тела [11]. Однако на сегодняшний день препарат не зарегистрирован FDA.

Второй двойной арГИП/ГПП-1, тирзепатид, тоже является пептидом, содержащим 39 аминокислот и ацилированным жирной двухосновной кислотой C20:0 до остатка лизина в положении 20, с молекулярной массой 4,8 кДа. Тирзепатид разработан как несбалансированный агонист с точки зрения его сродства к рецепторам ГИП и ГПП-1: препарат продемонстрировал схожую с ГИП способность активировать соответствующие рецепторы ($EC_{50} = 22,4$ пМ для тирзепатида против $33,4$ пМ для ГИП), но оказался в 13 раз слабее, чем ГПП-1 в активации его рецепторов ($EC_{50} = 934$ пМ для тирзепатида против $70,5$ пМ для ГПП-1)

[19]. Отличная от NNC0090-2746 химическая структура тирзепатида определяет его более длительный период полуыведения по сравнению с первой молекулой: 120 против 19–25 ч [20]. Предполагается, что несбалансированная фармакодинамика и более длительный период полураспада тирзепатида способствуют его более высокой эффективности в снижении уровня гликемии и массы тела относительно более сбалансированного двойного агониста NNC0090-2746. В этом плане показательны результаты исследований 2b фазы, которые не выявили клинически значимых различий в снижении уровня гликерированного гемоглобина (HbA1c) и массы тела у участников, получавших лечение NNC0090-2746 и лираглутидом [21]. Напротив, в исследовании фазы 2b с участием пациентов с СД2 тирзепатид продемонстрировал значительно лучшую эффективность в контроле глюкозы и снижении массы тела по сравнению как с плацебо, так и с дулаглутидом при приемлемом профиле безопасности и переносимости [22]. В дальнейшем исследования NNC0090-2746 были прекращены ввиду того, что препарат не продемонстрировал должных эффектов в уменьшении гликемии и веса относительно лираглутида [21]. При этом последующее изучение тирзепатида в фазе 3 исследования SURPASS-2 показало его более высокую эффективность в сопоставлении с семаглутидом у больных СД2 по таким параметрам, как снижение уровня HbA1c и веса, а также общее улучшение липидного профиля; это позволило исследователям признать его наиболее эффективным препаратом из группы инкретинов в плане коррекции массы тела и гликемии [23]. Такое превосходство тирзепатида объясняется его способностью влиять на ключевые патофизиологические механизмы развития СД2 (функцию β -клеток ПЖЖ, чувствительность тканей к инсулину и секрецию глюкагона) через активацию двух типов рецепторов (к ГИП и ГПП-1) [24].

Таким образом, наиболее инновационным и перспективным в отношении контроля гликемии и массы тела препаратом из группы инкретинов является тирзепатид.

Фармакотерапевтический потенциал арГПП-1 и двойных арГИП–ГПП-1 в отношении контроля гликемии и снижения массы тела

С целью определения преимуществ в отношении контроля гликемии и массы тела всех ключевых представителей группы арГПП-1 и тирзепатида мы оценили результаты ведущих исследований 3 фазы, в которых различные препараты сравнивались между собой с точки зрения их эффективности в снижении HbA1c и массы тела у пациентов с СД2. Нами были проанализированы 9 клинических исследований: DURATION-1, LEAD-6, DURATION-5, DURATION-6, HARMONY-7, AWARD-6, SUSTAIN-3 и SUSTAIN-10 и SURPASS-2 [23, 25–32]. Темпы снижения уровней HbA1c и массы тела, которые наблюдались у пациентов, использовав-

Таблица 2. Сравнительная характеристика темпов снижения гликемии и массы тела на фоне терапии различными препаратами из групп агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и двойных агонистов рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида / глюкагоноподобного пептида-1

Исследование	Сравниваемые препараты	Динамика HbA1c	Динамика массы тела	Источник
DURATION-1	Эксенатид 10мг <i>per os</i>	-1,5%	-3,6 кг	[25]
	Эксенатид 2 мг	-1,9%	-3,7 кг	
	p	0,0023	0,89	
DURATION-5	Эксенатид 10мг <i>per os</i>	-0,9%	-1,4 кг	[26]
	Эксенатид 2 мг	-1,6%	-2,3 кг	
	p	<0,0001	<0,05	
DURATION-6	Эксенатид 2 мг	-1,28%	-2,68 кг	[27]
	Лираглутид 1,8 мг	-1,48%	-3,57 кг	
	p	0,02	0,0005	
LEAD-6	Эксенатид 10 мг <i>per os</i>	-0,79%	-2,87 кг	[28]
	Лираглутид 1,8 мг	-1,12%	-3,24 кг	
	p	<0,0001	0,22	
HARMONY 7	Альбиглутид 50 мг	-0,78%	-0,64 кг	[29]
	Лираглутид 1,8 мг	-0,99%	-2,16 кг	
	p	0,0846	<0,0001	
AWARD-6	Дулаглутид 1,5 мг	-1,42%	-2,90 кг	[30]
	Лираглутид 1,8 мг	-1,36%	-3,61 кг	
	p	<0,0001	0,011	
SUSTAIN-3	Семаглутид 1,0 мг	-1,5%	-5,6 кг	[31]
	Эксенатид 2 мг	-0,9%	-1,9 кг	
	p	<0,0001	<0,0001	
SUSTAIN-10	Семаглутид 1,0 мг	-1,7%	-5,8 кг	[32]
	Лираглутид 1,2 мг	-1,0%	-1,9 кг	
	p	<0,0001	<0,0001	
SURPASS-2	Семаглутид 1,0 мг Тирзепатид: 5 мг 10 мг 15 мг p	-1,86% -2,01% -2,24% -2,30% <0,0001	-5,7 кг -7,6 кг -9,3 кг -11,2 кг <0,0001	[23]

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин.

ших различные схемы применения вышеуказанных групп препаратов, представлены в таблице 2.

Одной из первых работ, оценивавшей эффективность арГПП-1 у пациентов с СД2, было 30-недельное исследование DURATION-1, установившее преимущества пролонгированной формы эксенатида перед эксенатидом короткого действия при введении 2 раза в сутки в плане уменьшения HbA1c (-1,9 против -1,5%, p = 0,0023), но не снижения массы тела (-3,7 против -3,6 кг, p = 0,89) [25]. Результаты этого исследования легли в основу дальнейшего сравнения эксенатида пролонгированного действия с лираглутидом. В 26-недельном открытом рандомизированном исследовании DURATION-6 было выявлено существенное превосходство лираглутида над пролонгированной формой эксенатида как в отношении темпов снижения HbA1c (-1,48 против -1,28%, p = 0,02), так и уменьшения массы тела (-3,57 против -2,68 кг, p = 0,0005) [27]. Аналогичным образом в исследовании LEAD-6 были пока-

заны преимущества лираглутида 1,8 мг относительно эксенатида 10 мг (вводимого 2 раза в день) в снижении HbA1c (-1,12 против -0,79%, p <0,0001) и массы тела у пациентов с СД2 (-3,24 против -2,87 кг, p = 0,0005) [28]. Данные указанных работ позволили сделать вывод о преимуществах лираглутида по сравнению с эксенатидом в отношении контроля гликемии и массы тела у пациентов с СД2.

Также эффективность лираглутида сопоставлялась с альбиглутидом в исследовании HARMONY-7, где было продемонстрировано сопоставимое снижение уровня HbA1c при применении этих препаратов (-0,99 против -0,78%, p = 0,0846) и установлены значительные преимущества лираглутида в уменьшении веса (-2,16 против -0,64 кг, p <0,0001) [29]. Схожие результаты были получены и в исследовании AWARD-6: лираглутид 1,8 мг и дулаглутид 1,5 мг были сопоставимы по темпам снижения HbA1c, однако терапия лираглутидом характеризовалась более выраженной

ТИРЗЕТТА® (тирзепатид)

Результат, вдохновляющий каждого



- Способствует снижению массы тела и улучшению обмена веществ^{2,3}
- Направленное действие на жировую ткань увеличивает долю мышечной массы*^{2,3}
- Одноразовый автоинжектор¹
- Не содержит консервантов: фенола и бензилового спирта¹

1

дозировка
упаковка
месяц применения

1. Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru)
 2. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2410819
 3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387:205-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
- * оценка динамики доли мышечной массы в % в структуре тела на фоне снижения массы тела

РУ ЛП-№(008551)-(РГ-RU) от 23.01.2025

Информация предназначена только для специалистов в области медицины и фармации.

Для более полной информации просьба ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»
129090 Москва, Проспект Мира, 13 стр.1, офис 107/2,
тел.: +7 (495) 640-25-28; факс: +7 (495) 640-25-27

На правах рекламы

динамикой уменьшения массы тела (-3,61 против -2,90 кг, $p = 0,011$) [30]. Подводя итог, можно отметить, что в плане снижения уровня HbA1c лираглутид был столь же эффективен, как альбиглутид, дулаглутид и эксенатид. Однако применение лираглуттида сопровождалось значительно более выраженным темпами уменьшения массы тела по сравнению с дулаглутидом, альбиглутидом и эксенатидом, вводимым дважды в день.

Эффективность и безопасность семаглуттида в дозировках 0,5 и 1 мг 1 раз в неделю изучались в серии исследований SUSTAIN. В них включались больные СД2 с уровнем HbA1c от 7,0 до 10,5% в возрасте старше 18 лет. В 56-недельном рандомизированном открытом параллельном исследовании SUSTAIN-3а семаглутид 1,0 мг более эффективно снижал HbA1c, чем эксенатид 2,0 мг (-1,5 против -0,9%, $p < 0,0001$). Кроме того, в группе пациентов, получавших семаглуттид, отмечались более выраженные темпы уменьшения массы тела по сравнению с группой эксенатида (-5,6 против -1,9 кг, $p < 0,0001$) [31]. В дальнейшем, в 30-недельном открытом рандомизированном исследовании SUSTAIN-10 фазе 3b, были продемонстрированы преимущества семаглуттида 1,0 мг перед лираглуттидом 1,8 мг в плане снижения уровня HbA1c (-1,7 против -1,0%, $p < 0,0001$) и массы тела (-5,8 против -1,9 кг, $p < 0,0001$) [32]. Таким образом, результаты проведенных исследований продемонстрировали существенные преимущества семаглуттида в отношении контроля гликемии и веса у пациентов с СД2 по сравнению с другими арГПП-1.

Эффективность семаглуттида по сравнению с двойным арГИП/ГПП-1 определялась в открытом рандомизированном исследовании SURPASS-2, в котором пациенты с СД2 (HbA1c 7–10,5%) и средним уровнем ИМТ 34,2 кг/м² были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 для приема тирзепатида 5, 10 или 15 мг 1 раз в неделю и семаглуттида 1 мг. Результаты продемонстрировали значимые преимущества тирзепатида во всех трех дозировках в снижении HbA1c и массы тела относительно семаглуттида 1,0 мг [23]. Ввиду полученных результатов напрашивается вывод о феноменальном клиническом превосходстве тирзепатида над наиболее эффективным в отношении контроля гликемии и массы тела представителем арГПП-1 семаглуттидом. Однако важно отметить, что в исследовании STEP-2, оценившем эффект семаглуттида у пациентов с ожирением, было продемонстрировано существенное снижение веса при приеме этого препарата в дозе 2,4 мг в неделю по сравнению с дозой 1,0 мг в неделю как у лиц с диабетом, так и без диабета (-9,7 против -6,9 кг, $p < 0,05$), что сопоставимо с динамикой веса (-9,3 кг) на фоне использования тирзепатида 10 мг в исследовании SURPASS-2 [33]. В отличие от дозозависимого увеличения степени потери веса, наблюдавшегося в STEP-2 на фоне терапии семаглуттидом

и в SURPASS-2 при приеме тирзепатида, каждое повышение дозы семаглуттида с 1 до 2,4 мг и тирзепатида с 5 до 15 мг характеризовалось слабой динамикой снижения HbA1c. В исследовании STEP-2 разница в изменении этого биомаркера на 68 неделе лечения семаглуттидом в дозировках 1 мг и 2,4 мг составила -0,1%. Тирзепатид в дозе 15 мг снизил уровень HbA1c на 2,3% в SURPASS-2, что было на 0,3% больше, чем при использовании дозировки 5 мг [33].

Схожим образом в серии исследований SURMOUNT, оценивавших эффективность тирзепатида в лечении избыточной массы тела и ожирения как без сопутствующего СД2 (SURMOUNT-1 [34], SURMOUNT-3 [35], SURMOUNT-4 [36]), так и с СД2 (SURMOUNT-2 [37]), по мере увеличения дозы этого лекарственного средства отмечалось прогрессивное уменьшение массы тела по сравнению с плацебо на фоне незначительной динамики уровня HbA1c (в среднем на 0,2–0,5%). Тем не менее в исследовании SURMOUNT-1, включившем 40,6% пациентов с предиабетом, на фоне приема тирзепатида наблюдалось снижение риска прогрессирования предиабета в СД2 на 93%. Это свидетельствует о весомой роли двойных арГИП/ГПП-1 в контроле гликемии и доказывает важность лечения ожирения у пациентов с ранними углеводными нарушениями [38].

Итак, допустимо сделать предварительный вывод, что терапия тирзепатидом в максимальной терапевтической дозе эффективнее семаглуттида в дозе 2,4 мг в неделю в снижении массы тела. При этом в отношении коррекции показателей углеводного отмена оба варианта лечения, вероятно, сопоставимы, или же имеет место незначительное превосходство тирзепатида. Тем не менее в настоящее время невозможно предположить и предсказать результаты исследований, оценивающих тирзепатид в дозах 5, 10 и 15 мг и семаглуттид в дозе 2,4 мг, ввиду того что два исследования, STEP-2 и SURPASS-2, существенно различаются по дизайну (STEP2 – двойное слепое, SURPASS-2 – открытое; в STEP2 допускалась сопутствующая терапия тремя сахароснижающими препаратами, в SURPASS-2 – только метформином и др.) [33].

С учетом описанных результатов на сегодняшний день двумя наиболее эффективными препаратами из групп препаратов инкретинового ряда являются парентеральная форма семаглуттида и тирзепатид. Однако терапию тирзепатидом правомерно считать более патогенетически оправданной у пациентов с СД2 и ожирением вследствие его влияния на рецепторное звено двух инкретиновых гормонов – ГПП-1 и ГИП. Следовательно, именно тирзепатиду может быть отдано предпочтение при плохо контролируемом СД2 и отсутствии результата в отношении снижения массы тела на фоне комплексного лечения ожирения.

На территории России в январе 2025 г. был зарегистрирован первый воспроизведенный отечественный

препарат тризепатида – Тирзетта® (производитель – компания «ПРОМОМЕД», ЛП-№ 008551-(РГ-RU)), показанный для лечения пациентов с плохо контролируемым СД2 (в виде монотерапии или в качестве дополнения к другим сахароснижающим препаратам), с избыточным весом и наличием как минимум одного коморбидного заболевания (например, с дислипидемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, предиабетом или СД2 и др.), а также для терапии больных ожирением в качестве средства дополнительной терапии при условии соблюдения диеты с пониженным содержанием калорий и увеличения физической активности [38]. К преимуществам препарата Тирзетта® относится его состав, содержащий только активное вещество тирзепатид и буферный раствор без консервантов. Отсутствие в составе потенциально реактогенных компонентов, таких как фенол или бензиловый спирт, минимизирует риск аллергических реакций и местного раздражения. Полный цикл производства на российских площадках обеспечивает строгий многоступенчатый контроль качества, гарантируя высокую степень чистоты субстанции и стабильность биологической активности препарата.

Особого внимания заслуживает инновационная система доставки препарата Тирзетта® – уникальный одноразовый автоинжектор, существенно упрощающий процесс введения лекарства. Его использование позволяет избежать типичных ошибок дозирования, облегчает применение препарата у пациентов с ограниченными моторными возможностями и снижает психологический барьер к терапии, что в конечном счете существенно повышает приверженность лечению. Устройство не требует дозирования вручную и активируется одним нажатием. Такая простота использования препарата способствует максимальному удобству и безопасности терапии даже вне медицинских учреждений.

Литература/References

1. Rabbani N, Thornalley PJ. Unraveling the impaired incretin effect in obesity and type 2 diabetes: Key role of hyperglycemia-induced unscheduled glycolysis and glycolytic overload. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;217:111905. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111905.
2. Caruso I, Cignarelli A, Sorice GP, Perrini S, Giorgino F. Incretin-based therapies for the treatment of obesity-related diseases. *NPJ Metab Health Dis.* 2024;2(1):31. doi: 10.1038/s44324-024-00030-5
3. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin III JR, Aguilar RB, Herman ME. A unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645–55. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
4. Nauck MA, Müller TD. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023;66(10):1780–95. doi: 10.1007/s00125-023-05956-x.
5. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, Laferriere B, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia.* 2013;56(5):965–72. doi: 10.1007/s00125-013-2841-0.
6. Faerch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITION-PRO study. *Diabetes.* 2015;64(7):2513–25. doi: 10.2337/db14-1751.
7. Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a therapeutic target in diabetes and obesity: Insight from incretin co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2710–16. doi: 10.1210/clinem/dgaa327.
8. Bagger JL, Grøndahl MFG, Lund A, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagonostatic potency of GLP-1 in patients with type 2 diabetes, patients with type 1 diabetes, and healthy control subjects. *Diabetes.* 2021;70(6):1347–56. doi: 10.2337/db20-0998.
9. 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.
10. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: A head-to-head clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:178. doi: 10.3389/fendo.2020.00178.
11. 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.
12. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):169. doi: 10.1186/s12933-022-01604-7.
13. Knop FK, Aaboe K, Vilsbøll T, Volund A, Holst JJ, Krarup T, Madsbad S. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonæmia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):500–10. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01549.x.
14. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, Laferriere B, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3346–52. doi: 10.2337/dc13-0465.
15. Andreasen CR, Andersen A, Vilsbøll T. The future of incretins in the treatment of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2023;66(10):1846–58. doi: 10.1007/s00125-023-05966-9.
16. Petri KCC, Ingwersen SH, Flint A, Zacho J, Overgaard RV. Exposure-response analysis for evaluation of semaglutide dose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2238–45. doi: 10.1111/dom.13358.

Стартовая доза препарата Тирзетта® составляет 2,5 мг 1 раз в неделю. Далее следует планомерно повышать дозировку на 2,5 мг каждые 4 нед., до достижения терапевтических доз (3–5, 10, 15 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и целей терапии). Такой постепенный подход обеспечивает хорошую переносимость препарата и снижает частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Сочетание фармакологических преимуществ тирзепатида с технологическими и производственными особенностями Тирзетты® делает этот препарат ценным инструментом лечения метаболических заболеваний. Отечественное производство, соответствующее требованиям GMP и международным стандартам, не только гарантирует стабильную доступность препарата в аптечных сетях, но и позволяет адаптировать его поставки под растущий спрос со стороны медицинского сообщества и пациентов.

Заключение

Одной из ведущих причин развития СД2 является нарушение важных эффектов инкретиновых гормонов в отношении α - и β -клеток ПЖЖ, жировой ткани, печени и других органов. У пациентов с ожирением, не имеющих СД2, также отмечается снижение секреции постпрандиальных инкретинов, что ассоциируется с нарушениями центральных механизмов регуляции аппетита. Таким образом, в патогенезе СД2 и ожирения большую роль играет инкретиновый дефект. В настоящее время наиболее эффективным препаратом для лечения как СД2, так и ожирения служит двойной арГПП-1/ГИП тирзепатид, за которым следуют представители класса арГПП-1 – семаглутид и лираглутид. Появление на фармрынке России тирзепатида отечественного производства значительно расширяет доступность для пациентов высокоэффективной терапии СД2 и ожирения.

17. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1916038.
18. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight.* 2020;5(6):e133429. doi: 10.1172/jci.insight.133429.
19. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab.* 2018;18:3–14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009.
20. Novikoff A, O'Brien SL, Bernecker M, Grandl G, Kleinert M, Knerr PJ et al. Spatio-temporal GLP-1 and GIP receptor signaling and trafficking/recycling dynamics induced by selected receptor mono- and dual-agonists. *Mol Metab.* 2021;49:101181. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101181.
21. Frias JP, Bastyr EJ 3rd, Vignati L, Tschop MH, Schmitt C, Owen K et al. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2017;26(2):343–52.e2. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.011.
22. Frias JP, Nauck MA, Van Jut, Kutner ME, Cui X, Benson C et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: A randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10160):2180–93. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
23. 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.
24. Heise T, Mari A, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: A multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):418–29. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00085-7.
25. Davidson MB, Bate G, Kirkpatrick P. Exenatide. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(9):713–14. doi: 10.1038/nrd1828.
26. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C et al. DURATION-5: Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1301–10. doi: 10.1210/jc.2010-2081.
27. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study. *Lancet.* 2013;381(9861):117–24. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61267-7.
28. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: A 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374(9683):39–47. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60659-0.
29. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(4):289–97. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70214-6.
30. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W, Fahrbach JL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384(9951):1349–57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4.
31. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, Bain SC. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251–60. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.
32. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100–9. doi: 10.1016/j.diabet.2019.101117.
33. Jung HN, Jung CH. The upcoming weekly tides (semaglutide vs. tirzepatide) against obesity: STEP or SURPASS? *J Obes Metab Syndr.* 2022;31(1):28–36. doi: 10.7570/jomes202201.
34. 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.
35. 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.
36. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY et al. 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.2023.20454.
37. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D et al. 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 Lond Engl.* 2023;402(10402):613–26. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
38. Листок-вкладыш – информация для пациента. Тирзетта® 2,5 мг/доза, раствор для подкожного введения. Тирзетта® 5,0 мг/доза, раствор для подкожного введения. Тирзетта® 7,5 мг/доза, раствор для подкожного введения. Тирзетта® 10 мг/доза, раствор для подкожного введения. Тирзетта® 12,5 мг/доза, раствор для подкожного введения. Тирзетта® 15 мг/доза, раствор для подкожного введения. Соответствует экспертному отчету от 21.01.2025, № 1125 (последовательность 0002).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Левицкая Анастасия Николаевна – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0002-9430-0391; e-mail: HYPERLINK "https://e.mail.ru/compose/?mailto=mailto%3Alevitskaya.anastasiya%40internet.ru" levitskaya.anastasiya@internet.ru, anastasiya@internet.ru

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

***Лобанова Кристина Геннадьевна** – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: miss.sapog@mail.ru

Рукопись получена 15.04.2025. Рецензия получена 29.05.2025. Принята к публикации 04.09.2025.

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

Anastasiya N. Levitskaya – assistant at the Department of endocrinology of the Faculty of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9430-0391, e-mail: HYPERLINK "https://e.mail.ru/compose/?mailto=mailto%3Alevitskaya.anastasiya%40internet.ru" levitskaya.anastasiya@internet.ru

Tatyana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Kristina G. Lobanova** – C. Sci. (Med.), assistant at the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

*Corresponding author: miss.sapog@mail.ru

Received: 15.04.2025. Revision Received: 29.05.2025. Accepted: 04.09.2025.