



# Влияние семаглутида на массу тела пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Демидова Т. Ю., Титова В. В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Ожирение – глобальная проблема здравоохранения, связанная с различными сопутствующими заболеваниями и повышением смертности. Особенное значение ожирение имеет в отношении развития и прогрессирования сахарного диабета 2 типа (СД2), являясь его основным патофизиологическим фактором. Изменение образа жизни – важнейший механизм для снижения массы тела, но может оказаться недостаточным для устойчивого ее снижения. В качестве дополнения к мерам по улучшению образа жизни для стимулирования и поддержания клинически значимой потери массы тела и снижения риска сопутствующих заболеваний рекомендуются фармакологические препараты, такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). С 2005 года несколько арГПП-1 были одобрены для лечения диабета 2 типа, включая эксенатид (короткого и пролонгированного действия), ликсисенатид, лираглутид, дулаглутид и семаглутид. Из них семаглутид (подкожный) и лираглутид в настоящее время одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для постоянного контроля веса у пациентов с диабетом или без него. На фоне терапии семаглутидом происходит значительная и устойчивая потеря веса, а также улучшение кардиометаболических факторов риска по сравнению с плацебо, препарат хорошо переносится, а профиль безопасности соответствовал другим арГПП-1. Наиболее частыми побочными эффектами при приеме семаглутида являются желудочно-кишечные явления, которые были преходящими, легкой или умеренной степени тяжести и обычно разрешались без постоянного прекращения лечения.

**Ключевые слова:** агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, сахарный диабет 2 типа, ожирение.

**Для цитирования:** Демидова Т. Ю., Титова В. В. Влияние семаглутида на массу тела пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 1(5): 24–33. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-04



## The effect of semaglutide on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus

Demidova T. Yu., Titova V. V.

Russian national research medical university, ministry of health of Russia, Moscow, Russia

Obesity is a global health problem associated with various comorbidities and increased mortality. Obesity is of particular importance in relation to the development and progression of type 2 diabetes mellitus (T2DM), being its main pathophysiological factor. Lifestyle changes are the most important mechanism for weight loss, but may not be sufficient for sustainable weight loss. Pharmacologic agents such as glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 receptor agonists) are recommended as an adjunct to lifestyle interventions to promote and maintain clinically meaningful weight loss and reduce the risk of comorbidities. Since 2005, several GLP-1 agonists have been approved for the treatment of type 2 diabetes, including exenatide (short- and long-acting), lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, and semaglutide. Of these, semaglutide (subcutaneous) and liraglutide are currently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for ongoing weight control in patients with or without diabetes. Semaglutide therapy resulted in significant and sustained weight loss and improvement in cardiometabolic risk factors compared with placebo, was well tolerated, and had a safety profile consistent with other GLP-1 agonists. The most common side effects with semaglutide are gastrointestinal events, which were transient, mild to moderate in severity, and usually resolved without permanent discontinuation of treatment.

**Keywords:** glucagon-like peptide-1 receptor agonists, type 2 diabetes mellitus, obesity.

**For citation:** Demidova T. Yu., Titova V. V. The effect of semaglutide on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2024; 1(5): 24–33. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-04

### Введение

Ожирение – это хроническое заболевание, имеющее различные причины, включая генетические, метаболические, поведенческие, социокультурные и экологические факторы. Распространенность ожирения во всем мире значительно возросла: в 2022 году 43% взрослых в возрасте 18 лет и старше (43% мужчин и 44% женщин) имеют ожирение [1]. Распространен-

ность ожирения на территории РФ остается высокой и при этом продолжает увеличиваться. Так, среди мужчин распространенность возросла с 10,8% в 1993 г. до 27,9% в 2017 г., среди женщин – с 26,4 до 31,8% соответственно. Во всех регионах, где удалось оценить многолетние тренды, распространенность ожирения среди взрослых возросла (максимум – 48,5% в Белгородской области) [2].

Ожирение связано с различными хроническими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, СД2, заболевания опорно-двигательного аппарата, апноэ во сне и некоторые злокачественные новообразования, которые снижают ожидаемую продолжительность жизни. Снижение массы тела может снизить риск развития СД2, а также улучшить компенсацию уже манифестировавшего СД2, однако возможность значимого снижения массы тела с помощью диеты и физических упражнений ограничена. Фармакотерапия, включая препараты арГПП-1, может использоваться в качестве дополнения к изменению образа жизни для достижения и поддержания снижения веса и уменьшения риска сопутствующих осложнений. АрГПП-1 семаглутид первоначально был одобрен для лечения СД2, в исследовании сердечно-сосудистой безопасности показал значительное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 [3] и был одобрен FDA в 2021 году для постоянного контроля веса у людей с избыточным весом или ожирением.

### **Механизм влияния семаглутида на изменение массы тела**

Рецепторы к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1) встречаются как на периферии, так и в центральной нервной системе (ЦНС), а связывание ГПП-1 вызывает различные физиологические и поведенческие эффекты в зависимости от места действия. На периферии ГПП-1 усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, замедляет опорожнение желудка и подавляет секрецию глюкагона. В ЦНС агонисты рецепторов ГПП-1 подавляют аппетит через гипоталамус и через ядро одиночного пути для поддержания энергетического баланса [4].

Исследования на животных показали, что рецепторы к ГПП-1, расположенные в головном мозге, отвечают за опосредованное влияние на снижение веса. В одном из исследований на животных нокдаун рецепторов ГПП-1 в нейронах головного мозга почти полностью устранил эффект арГПП-1, в то время как нокдаун рецепторов ГПП-1 в периферической нервной системе существенно не изменил его эффективность. Другое исследование также показало, что эффект на массу тела не снижался у ваготомированных животных, что подтверждает концепцию, согласно которой за нейрогенный эффект снижения веса в основном отвечают рецепторы ГПП-1 в мозге, а не связь между кишечником и мозгом, как предполагалось ранее [5].

В ряде исследований влияние арГПП-1 наблюдалось в околожелудочковых органах (срединный вырез, область постrema, субфорникальный орган, сосудистый орган терминальной пластинки) и в гипоталамусе (аркуатное ядро, паравентрикулярное ядро, супраоптический участок ядра одиночного пути, супраоптическая декуссия), что обусловило бы

необходимость поглощения арГПП-1 через гематоэнцефалический барьер [5].

Однако в случае с лираглутидом и семаглутидом считается, что эти вещества влияют на работу мозга, накапливаясь в областях мозга, близких к гематоэнцефалическому барьеру, а не транспортируются через гематоэнцефалический барьер в глубокие отделы мозга, как предполагалось ранее [6]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что высокомолекулярные арГПП-1 быстрее всего поглощаются мозгом, быстрее метаболизируются в мозге, чем в сыворотке. Возможно, это связано с тем, что транспорт подобных пептидных молекул по пути адсорбционного трансцитоза классически включает маршрутизацию в лизосомальный компартмент, что приводит к деградации пептида во время его прохождения через гематоэнцефалический барьер [6]. Предполагается, что частичное всасывание может происходить через фенестрированные капилляры. В связи с чем периферические дозы длительно действующих арГПП-1 имеют возможность доступа к некоторым нейронам и в нескольких отдельных участках гипоталамуса, но не пересекают в широком смысле гематоэнцефалический барьер [5].

В регуляцию аппетита агонистами рецепторов ГПП-1, антагонистами каннабиноидных рецепторов CB1 и агонистами рецепторов меланокортина-4 MC4 классически вовлечены ядра ствола мозга и гипоталамуса. Недостаточная проницаемость семаглутида через гематоэнцефалический барьер позволяет предположить, что сигналы c-Fos в более глубоких центрах питания, например, таких как вентральная тегментальная область, являются вторичными по отношению к прямым эффектам в заднем мозге и гипоталамусе [7]. Высокодискретный ответ c-Fos на семаглутид согласуется с тем, что пептид попадает только в околожелудочковую/паравентрикулярную область. Было установлено, что семаглутид действует непосредственно на нейроны в гипоталамусе и заднем мозге, участвующие в контроле потребления пищи.

Согласно анализу c-Fos в мозге, дальнейшая же схема активации нейронов, вызываемая семаглутидом, перекрывается с нейронными путями, участвующими в прекращении приема пищи. Исследователи предполагают, что семаглутид может регулировать массу тела путем запуска каскада реакций в ключевых релейных станциях, регулирующих аппетит, опосредовано через несколько независимых ядер мозга, к которым семаглутид имеет прямой доступ без распределения по другим отделам головного мозга [8].

### **Влияние на дофаминовую регуляцию**

Предполагалось, что вызванные арГПП-1 изменения поведения, связанного с вознаграждением, опосредуются через мезолимбические зоны, включая вентральную тегментальную область, которая является основным источником дофамина для проекций приле-

жашего ядра прозрачной перегородки и префронтальной коры, участвует в пищевой мотивации и обработке сигналов и реагирует на потребление пищи в качестве вознаграждения.

В исследовании влияния семаглутида на получение пищевого вознаграждения и активность дофаминовых нейронов в вентральной тегментальной области у мышей было обнаружено, что периферическое введение семаглутида влияет на стремление к пищевому вознаграждению и дофаминовую сигнализацию вентральной тегментальной области именно во время потребления вознаграждения.

Одна из интерпретаций влияния семаглутида на дофаминовую сигнализацию заключается в том, что семаглутид опосредованно активирует дофаминовые нейроны через ядра, расположенные рядом с околожелудочковыми органами мозга, такие как ядро одиночного пути, аркуатное ядро гипоталамуса или латеральной перегородки. Результаты исследования говорят о том, что семаглутид не изменяет удовольствие от вознаграждения, снижая непосредственно мотивацию к получению вознаграждения, что делает вознаграждение более заметным после приема семаглутида [4].

### **Влияние непосредственно на жировую ткань**

Некоторые данные свидетельствуют, что арГПП-1 напрямую влияют на жировую ткань. Ранее было доказано наличие рецепторов ГПП-1 в жировой ткани. Также установлено, что благоприятные эффекты ГПП-1 связаны с изменениями в процессах адипогенеза, липолиза, термогенеза и противовоспалительного процесса. В некоторых исследованиях наблюдалось, что семаглутид оказывает эффект снижения веса также за счет уменьшения доли висцеральной жировой массы и увеличения массы бурого жира по отношению к общей массе тела. Уровень липидов (холестерина и триглицеридов) и липопротеинов (ЛПНП) в плазме крови также значительно снижается после терапии семаглутидом.

В исследовании на мышцах, получавших семаглутид, не только значительно уменьшилась масса жировой ткани, но и, как показало окрашивание гемоксисилино-эозином, крупные липидные капли с четкой морфологией в адипоцитах мышей с ожирением были уменьшены под действием семаглутида. Молекулярный анализ данных исследования на мышцах показал, что семаглутид стимулирует экспрессию Q8C078 (Camkk2), который участвует в метаболических процессах в жировой ткани при ожирении. Также было обнаружено, что в группе семаглутида была снижена регуляция белков, участвующих в липидном обмене, включая транспорт и окисление жирных кислот (CD36, FABP5, ACSL, ACOX3). CD36 — многофункциональный гликопротеин, играющий важную роль в поглощении и транспорте жирных кислот в адипоцитах. Предыдущее исследование показало, что во время

увеличения жирового депо дефицит CD36 негативно влияет на переход преадипоцитов в зрелые адипоциты. Связывающий жирные кислоты белок 5 (FABP5) доставляет специфические жирные кислоты из цитозоля в ядро, где они активируют ядерные рецепторы и модулируют воспаление, регулируя индукцию простагландин Е-синтазы PTGES через активацию NF-κB. Длинноцепочечная жирнокислотная КоА-лигаза 1 (ACSL) ускоряет биосинтез жирных кислот как путем синтеза клеточных липидов, так и путем их деградации через бета-окисление. Пероксисомальная ацил-коэнзим А оксидаза 3 (ACOX3) положительно регулирует окисление жирных кислот.

Кроме того, обнаружено влияние семаглутида на белки, участвующие в метаболизме холестерина и сигнальных путях PPAR. Результаты свидетельствуют о том, что семаглутид снижает регуляцию нескольких белков, связанных с липидным обменом в жировой ткани, что может снижать активность PPAR-пути, в то время как PPAR-γ благоприятствует метаболическому здоровью. Потенциальным объяснением этого наблюдения может быть то, что семаглутид может действовать и на сигналы, приводящие к снижению активности PPAR в белой жировой ткани, снижая накопление висцерального жира и уровня липидов в плазме, а также повышая чувствительность мышц к инсулину [9].

### **Влияние на состав тела**

Безжировая масса тела в основном состоит из скелетных мышц, а снижение массы скелетных мышц может привести к ухудшению гликемического контроля, поскольку они являются основным местом утилизации глюкозы. Кроме того, снижение мышечной массы синергично сопровождается накоплением жировой массы. Поэтому для поддержания здоровья снижение веса должно происходить за счет клинически значимого уменьшения жировой массы и висцерального жира при сохранении безжировой массы тела, массы и силы скелетных мышц.

Исследование применения семаглутида на мышцах с ожирением на фоне высокожировой диеты показало значительное уменьшение веса скелетной мышцы при ожирении и положительное влияние семаглутида на восстановление ее массы и структуры. Семаглутид, помимо значительного снижения массы тела и снижения накопления внутримышечного жира, также стимулировал синтез мышечного белка, увеличивал относительную массу скелетных мышц и улучшал работу мышц у мышей [10].

### **Клинические исследования**

#### **Влияние семаглутида на массу тела по данным клинической программы SUSTAIN**

Клиническая программа исследований применения семаглутида у пациентов с СД2 состояла из

предрегистрционных исследований гликемического контроля (SUSTAIN 1–5) [11], исследования сердечно-сосудистой безопасности (SUSTAIN 6) [3] и пострегистрционных исследований (SUSTAIN 7–11) [11–17], а также исследования высокой дозы семаглутида (SUSTAIN FORTE). Дополнительно в программу вошли 2 исследования SUSTAIN JAPAN и исследование SUSTAIN CHINA, необходимые для локальной регистрации препарата в этих азиатских странах (не освещены в данном обзоре). Все исследования были международными многоцентровыми и имели в целом сходный дизайн. Совокупно в исследовательскую программу изучения эффективности и безопасности семаглутида вошло более 10000 пациентов.

Потеря массы тела при приеме семаглутида 1,0 мг и 0,5 мг была неизменно выше, чем при приеме препаратов сравнения во всех подгруппах по ИМТ, причем различия были статистически значимыми во всех случаях. Среди пациентов с более высоким ИМТ (исходный ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>) доля лиц, достигших снижения веса на  $\geq 5\%$ , составила от 30% до 49% и от 47% до 68% среди получавших семаглутид 0,5 и 1,0 мг, соответственно, против от 6% до 27% среди получавших препараты сравнения (рис. 1).

В целом, большая абсолютная потеря веса в кг наблюдалась у пациентов с более высоким исходным ИМТ для обеих доз семаглутида. Кроме того, в исследовании оценивали влияние длительности СД2 и исходной степени нарушения углеводного обмена на снижение массы тела. Было продемонстрировано, что длительность СД2, а также фоновая сахароснижающая терапия не влияла на степень оказываемого семаглутидом эффекта. Однако более низкие исходные показатели HbA1c достоверно ассоциировались с большим эффектом семаглутида на массу тела.

В подисследовании SUSTAIN 8 сравнивали влияние семаглутида 1,0 мг и канаглифлозина 300 мг

на состав тела. По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) всего тела общая жировая масса (исходный уровень 33,2 кг) уменьшилась на 3,4 кг и 2,6 кг при использовании семаглутида и канаглифлозина, соответственно (расчетная разница:  $-0,79$  [95% ДИ  $-2,10, 0,51$ ]). Хотя общая тощая масса (исходный уровень 51,3 кг) также уменьшилась на 2,3 кг и 1,5 кг при приеме семаглутида и канаглифлозина соответственно, доля тощей массы увеличилась на 1,2% и 1,1%. Изменения массы висцерального жира и общие изменения состава тела (оцениваемые по соотношению жировой и тощей массы) были сопоставимы между двумя группами лечения. При этом доля висцерального жира немного уменьшилась при приеме семаглутида и немного увеличилась при приеме канаглифлозина, хотя различия между схемами лечения не достигали статистической значимости.

### Влияние семаглутида на пищевое поведение у пациентов с ожирением без СД2

Исследование пищевого поведения пациентов с ожирением без СД со стандартизированным приемом пищи показало значимое снижение аппетита при приеме семаглутида ( $p=0,0023$ ). Было показано, что общее потребление энергии во время всех приемов пищи было примерно на 24% ниже при приеме семаглутида по сравнению с плацебо ( $-3036$  кДж [ $-4209; -1864$ ];  $p<0,0001$ ). Кроме того, при использовании семаглутида потребление пищи по желанию и продолжительность приема пищи были значительно ниже ( $-1,5$  минуты), потребление продуктов с высоким содержанием жира и сладких продуктов было примерно на 35% ниже ( $p=0,0184$ ). После 12 недель лечения семаглутидом изменение средней массы тела по сравнению с исходной составило  $-5,0$  кг против  $+1,0$  кг при приеме плацебо. При использовании семаглутида наблюдалось в три раза большее сниже-

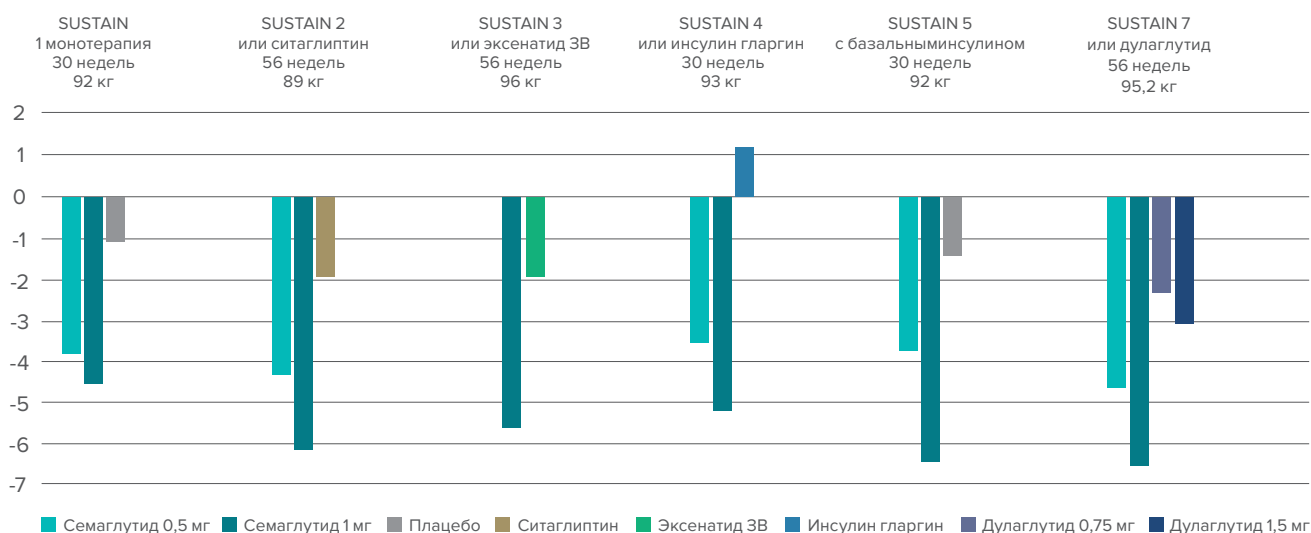
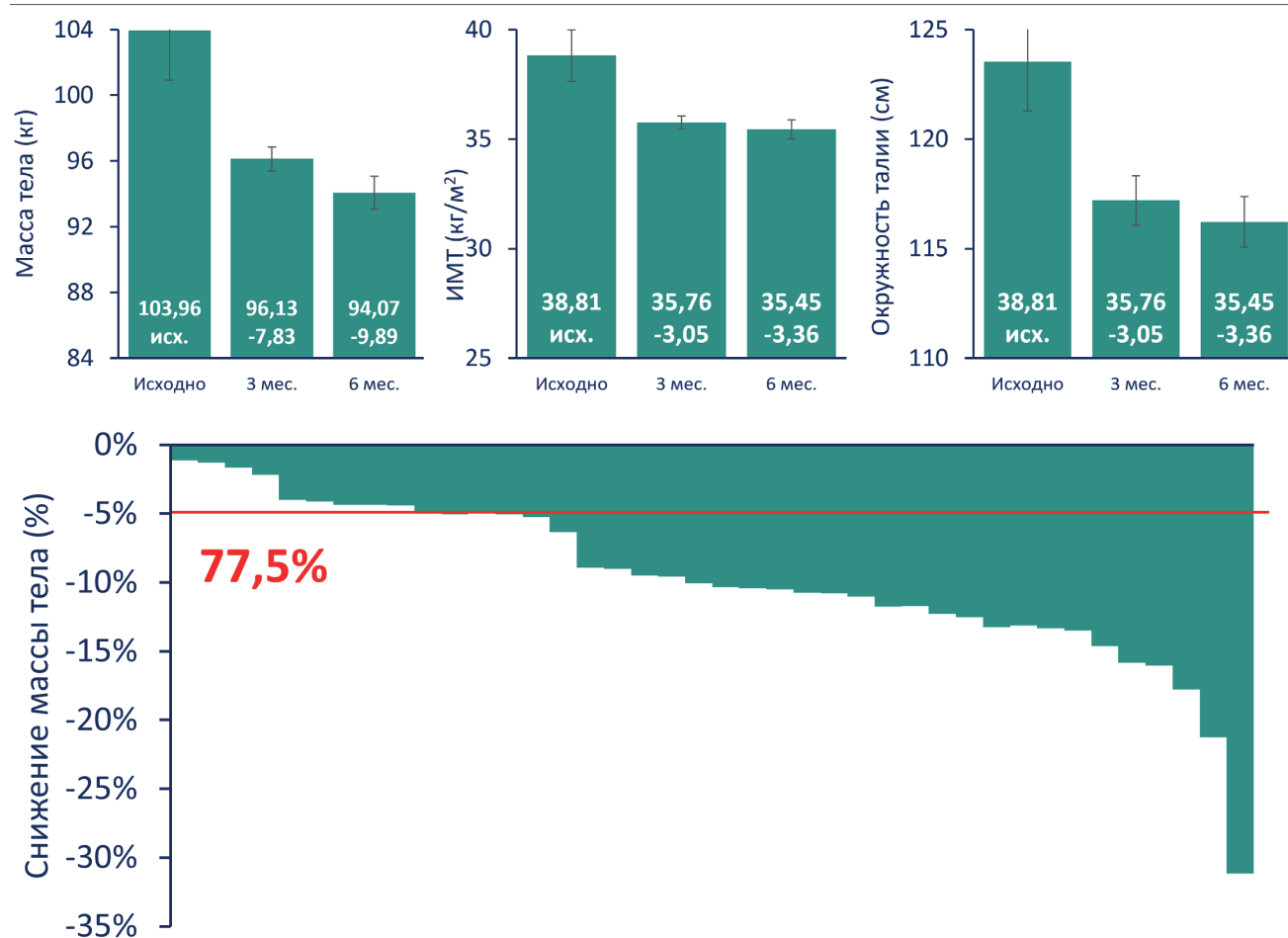


Рисунок 1. Изменение массы тела в исследованиях SUSTAIN 1–5 и 7





**Рисунок 2.** Изменение массы тела, ИМТ, окружности талии и достижение целевого значения динамики массы тела в исследовании в реальной клинической практике

ние средней жировой массы над тощей массой тела по сравнению с плацебо. Было показано отсутствие влияния на энергозатраты, несмотря на снижение скорости метаболизма в состоянии покоя (RMR). Поскольку RMR не увеличилась при приеме семаглутида, можно сделать вывод, что потеря веса, вероятно, произошла в результате снижения именно потребления энергии, а не роста скорости метаболизма [18].

### Исследования в реальной клинической практике Влияние на композицию тела и аппетит

В проспективном наблюдательном исследовании в реальной клинической практике изучалось влияние семаглутида на состав тела пациентов с СД2. Было продемонстрировано значимое снижение массы тела от исходной, снижение ИМТ и окружности талии, более  $\frac{3}{4}$  пациентов продемонстрировали снижением массы тела на  $>5\%$  (рис. 2). Показатель индекса жировой массы значительно снизился во все сроки наблюдения, в то время как индекс мышечной массы и индекс безжировой массы уменьшились через 3 месяца терапии и оставались стабильными на 26-й неделе. Тест на силу не выявил снижения мышеч-

ной силы с течением времени ( $p = 0,82$ ), как и индекс мышечного качества ( $p = 0,1$ ). Также не изменялось содержание воды как в целом, так и оценке внеклеточной жидкости [19].

### Эффект после бариатрических вмешательств

В исследовании на пациентах после бариатрической операции без СД2, у которых масса тела имела тенденцию к возврату, оценивалась эффективность семаглутида в отношении снижения массы тела. Прием семаглутида был начат через  $64,7 \pm 47,6$  месяца после бариатрической операции при ИМТ  $38,3 \pm 6,4$  кг. Через 3 месяца (3,2, IQR 3,0–3,5,  $n = 38$ ) лечения семаглутидом общая потеря веса составила  $-6,0 \pm 4,3\%$  ( $p < 0,001$ ), а через 6 месяцев (5,8, IQR 5,8–6,4,  $n = 20$ ) общая потеря веса увеличилась до  $-10,3 \pm 5,5\%$  ( $p < 0,001$ ). В отношении типа хирургического вмешательства существенных различий в снижении массы тела, вызванного семаглутидом, через 3 месяца ( $p = 0,7$ ) и 6 месяцев ( $p = 0,8$ ) между пациентами не было. По завершении исследования около 85%, 45%, 5% и 1% пациентов достигли снижения массы тела на 5%, 10%, 15% и 20%, соответственно [20].

# Семавик® — единый кардиометаболический подход к лечению СД2

MACE\*  
↓26%<sup>1</sup>



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, Звенигородская ул., д. 9  
Тел. (812) 703-79-75 (многоканальный)  
Факс (812) 703-79-76  
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)  
[www.geropharm.ru](http://www.geropharm.ru)

\*MACE or major adverse cardiac events – большие сердечно-сосудистые события

1. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481-1486.

**Семавик®**

**Применение семаглутида 1,0 мг у пациентов с ожирением в Китае**

Ретроспективное исследование применения семаглутида у пациентов с ожирением в Китае продемонстрировало снижение массы тела на  $9,9 \pm 3,9$  кг (на 11,2%; снижение ИМТ на  $2,6 \text{ кг/м}^2$ ), уменьшение окружности талии на 6,9 см (окружности бедер на 7,7 см). Было показано, что 93% пациентов достигли снижения массы тела на >5% и 54% — на >10%. У пациентов снижалось содержание жирового компонента тела, площадь висцерального жира снижалась на  $24,4 \text{ см}^2$ . Также наблюдалось небольшое снижение массы мышц на 1,4 кг, притом итоговая относительная масса мышц возрастала на +2,7 процентных пункта, а оценка силы сжатия показала отсутствие снижения этого показателя [21].

**SURE – программа проспективных наблюдательных исследований применения семаглутида в реальной клинической практике**

В программе применения семаглутида у пациентов с СД2 в реальной клинической практике — SURE (Semaglutide Use in Real-world Evidence), включавшей 9 обсервационных исследований, посвященных изучению рутинного применения семаглутида один раз в неделю в 10 странах, оценивалась динамика снижения HbA1c, изменение массы тела, окружности талии, а также показатели, отражающие состояние здоровья пациентов, и долю пациентов, достигших уровня метаболических целей к концу исследования.

Во всех исследованиях было отмечено существенное снижение HbA1c и показателей, ассоциированных с массой тела. Стоит отметить, что необходимость снижения массы тела, как причина инициации терапии семаглутидом, отмечалась у подавляющего числа пациентов (около 78%). Притом продемонстрированные результаты клинически значимого снижения показателей, связанных с массой тела, были достигнуты на средней дозе семаглутида менее 1 мг [22].

**EXPERT – перевод пациентов с терапии другими арГПП-1 на семаглутид**

Исследование EXPERT было направлено на сравнение эффективности контроля гликемии до и после перевода пациентов с любого арГПП-1 на инъекционный семаглутид. Вторичным результатом было изменение веса по сравнению с исходным уровнем. Наиболее распространенным базовым арГПП-1 был лираглутид (49,8%), за ним следовали дулаглутид (38,8%) и эксенатид раз в неделю (15,6%). Около 85% пациентов переходили на дозу семаглутида 0,23 мг/0,5 мг, остальные стартовали сразу с 1,0 мг. Было отмечено значительное ( $p < 0,0001$ ) снижение массы тела от исходного уровня до 6 месяцев в когорте с избыточной массой тела ( $-2,1 \text{ кг}$ ;  $-2,6$ ,  $-1,6$ ) и в подгруппах пациентов

с ИМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$  ( $-2,3 \text{ кг}$ ;  $-2,9$ ,  $-1,7$ ) и  $>35 \text{ кг/м}^2$  ( $-2,4 \text{ кг}$ ;  $-3,1$ ,  $-1,7$ ).

Снижение массы тела было более выраженным через 12 месяцев, чем через 6 месяцев, и составило  $-2,8 \text{ кг}$  ( $-3,9$ ,  $-1,8$ ) в когорте пациентов с избыточной массой тела,  $-3,3 \text{ кг}$  ( $-4,6$ ,  $-2,1$ ) у лиц с исходным ИМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$  и  $-4,3 \text{ кг}$  ( $-5,9$ ,  $-2,8$ ) у лиц с исходным ИМТ  $>35 \text{ кг/м}^2$ . Стоит еще раз отметить, что отмеченные изменения наблюдались в условиях реальной клинической практики после перевода с предшествующей терапии арГПП-1, обладающих схожим эффектом снижения массы тела. Тип арГПП-1 не влиял на полученный результат, также не влияло наличие предшествующей инсулинотерапии или терапии препаратами класса иНГЛТ-2. Таким образом, семаглутид демонстрировал то дополнительное преимущество, на которое превосходит остальные представители класса [23].

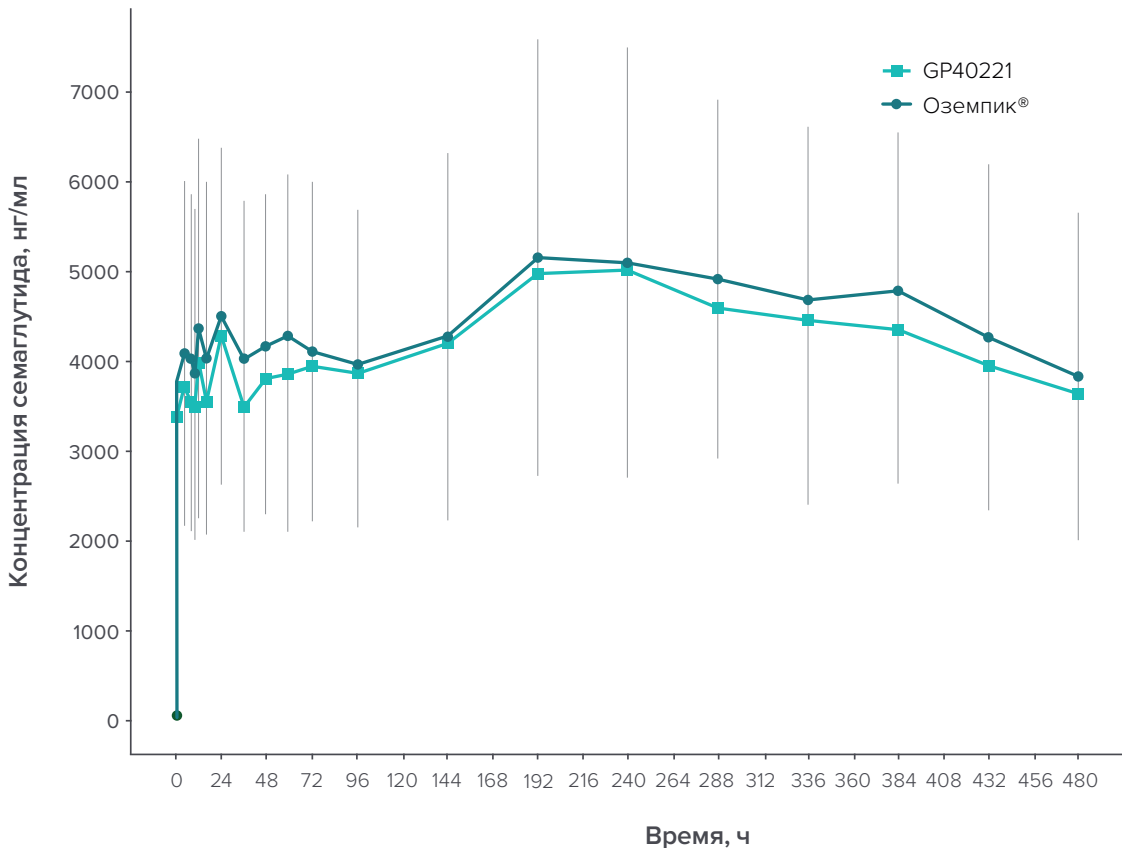
**Безопасность**

Доля пациентов в регистрационных исследованиях семаглутида, у которых развиваются те или иные нежелательные явления, была сопоставимой между группами семаглутида и группами сравнения, за исключением нежелательных явлений, связанных с желудочно-кишечным трактом. Доля пациентов, у которых были отмечены гастроинтестинальные нарушения, составляла 27–44% в группах семаглутида, 15% в группах плацебо и 15–33% в группах активного контроля. Большинство явлений непереносимости носило легкий или среднетяжелый характер и проходило со временем у большинства пациентов. Доля пациентов, прекративших терапию вследствие развития нежелательных явлений, также была сопоставима между группами: небольшой дисбаланс в сторону большей частоты на терапии семаглутидом возникал опять же из-за развития гастроинтестинального дискомфорта. Частота развития тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий была либо сопоставима, либо ниже на терапии семаглутидом в сравнении с другими группами. В целом повышение частоты подобных нежелательных явлений было зарегистрировано во всех группах, в которых в исходной схеме терапии присутствовали производные сульфонилмочевины или инсулин [11].

**Риск панкреатита**

АрГПП-1 ассоциированы со случаями панкреатита, но исследования и метаанализ показывают, что лечение арГПП-1 не приводит к значительному росту осложнений со стороны поджелудочной железы [24]. Уровни амилазы и липазы, которые являются биомаркерами воспаления поджелудочной железы, повышались на фоне терапии арГПП-1, но неясно, может ли регулярный мониторинг этих ферментов предсказать возникновение острого панкреатита [25]. Пациентам

**Усредненные ФК профили «концентрация-время»  
Семавик® по сравнению с оригинальным препаратом  
в сыворотке крови добровольцев (n=74)<sup>1,2</sup>**



**Значения доверительных интервалов (ДИ)  
для конечных точек ФК Семавик®<sup>1,2</sup>**

Параметр	Соотношение геометрических средних, T/R	90% ДИ		Допустимые значения, %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %	
AUC 0-t	0,97	92,26	105,58	80,00–125,00
C <sub>max</sub>	1,00	89,28	103,21	80,00–125,00

AUC 0-t – площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» от нуля (момент введения препарата) до отбора последнего образца крови с определяемой концентрацией действующего вещества во временной точке t;  
T – тестируемый препарат Семавик®; R – препарат сравнения Оземпик®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

- Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения по протоколу GP40221-P4-01-01, дата отчета 29 августа 2023 г.
- Арефьева А.Н., Банко В.В., Садовских М.О., Носков С.М. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. Медицинский совет. 2023;17(16):77–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>

**Рисунок 3.** Сравнительная фармакокинетика, биоэквивалентность и безопасность препаратов Семавик® (GP40221) производства ООО «ГЕРОФАРМ» (Россия) и Оземпик® компании Ново Нордиск А/С (Дания)



с панкреатитом в анамнезе следует соблюдать осторожность при назначении семаглутида.

### Желчекаменная болезнь

Потеря веса повышает риск желчнокаменной болезни, при этом после низкокалорийной диеты или операции шунтирования желудка чаще возникают камни в желчном пузыре. Лечение семаглутидом связано с повышенным риском заболеваний желчного пузыря, включая желчнокаменную болезнь и холецистит [3].

### Медуллярный рак щитовидной железы

Сообщалось, что арГПП-1 длительного действия, включая семаглутид, вызывают опухоли С-клеток щитовидной железы у грызунов, но риски их развития для человека неизвестны. Распространенность медуллярной карциномы щитовидной железы очень низка и составляет всего 2–4% от всех случаев рака щитовидной железы. Метаанализ 11 исследований сердечно-сосудистых исходов с применением арГПП-1, включающий более 55 000 пациентов, не выявил повышенного риска развития С-клеточного рака при приеме арГПП-1 [26].

### Результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики первого препарата семаглутид в Российской Федерации

Биосимиляр семаглутида отечественного производства был синтезирован ООО «ГЕРОФАРМ». Для подтверждения биоэквивалентности оригинальному препарату были проведены клинические исследования в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ. Цель исследования заключалась в анализе сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности, безопасности и переносимости препаратов Семавик® (GP40221) и Оземпик®, содержащих семаглутид, у здоровых добровольцев. Это исследование биоэквивалентности проводилось в открытой рандомизированной форме с параллельными группами мужчин-добровольцев, которым однократно вводились исследуемые препараты в дозе 0,5 мг натошак. Для оценки биоэквивалентности применялся классический подход с использованием 90%-ных доверительных интервалов

для отношений средних геометрических значений основных фармакокинетических параметров (AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub>) для действующего вещества обоих препаратов. Анализ показал, что 90% ДИ для отношений геометрических средних параметров семаглутида составили 92,26–105,58% для AUC<sub>0-t</sub> и 89,28–103,21% для C<sub>max</sub>, что соответствует допустимым пределам 80–125% (рис. 3). Кроме того, была подтверждена сопоставимая безопасность обоих препаратов семаглутида.

Для подтверждения биоэквивалентности препаратов семаглутида и для получения наиболее надежных результатов была выбрана гомогенная популяция здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет. Такой подход позволяет сократить внутрииндивидуальную вариабельность до уровня, оптимального для исследований биоэквивалентности.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что препараты Семавик® (GP40221) производства ООО «ГЕРОФАРМ» (Россия) и Оземпик® компании Ново Нордиск А/С (Дания) могут считаться биоэквивалентными и обладают сходной степенью безопасности с клинической точки зрения [27].

Дополнительным преимуществом препарат Семавик® является ручка с возможностью ввода 3-х дозировок — 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг. Это позволяет варьировать дозировки на 1 шприц-ручке у одного и того же пациента, в зависимости от продолжительности терапии (старт/титрация/терапевтическая дозировка), выбранной тактики лечения, индивидуальной переносимости и достижения целевых значений.

### Заключение

Фармакотерапия семаглутидом в сочетании с изменением образа жизни направлена на достижение клинически значимой потери веса у пациентов с СД2 и долгосрочное поддержание результата. Результаты исследований подтверждают эффективность терапии семаглутидом для снижения веса, а также демонстрируют устойчивое сохранение результата после окончания лечения у пациентов с СД2. Семаглутид для подкожного введения в целом хорошо переносится, при этом наиболее частыми побочными эффектами являются легкие и умеренные и преходящие желудочно-кишечные проявления.

### Литература/References

- World Health Organization. Obesity and overweight. 2024 [cited 2024 Mar 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Алфёрова В. И., Мустафина С. В. (2022). Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм, 19 (1), 96–105.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbø T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
- Kooij, K. L., Koster, D. Ij., Eeltink, E., Luijendijk, M., Drost, L., Ducrocq, F., & Adan, R. A. H. (2023). GLP-1 receptor agonist semaglutide reduces appetite while increasing dopamine reward signaling. In Neuroscience Applied (p. 103925). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2023.103925>
- Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Apr 12;10:155. doi: 10.3389/fen-2019.00155. PMID: 31031702; PMCID: PMC6474072.
- Salameh TS, Rhea EM, Talbot K, Banks WA. Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics. Biochem Pharmacol. 2020 Oct; 180:114187. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114187. Epub 2020 Aug 2. Erratum in: Biochem Pharmacol. 2023 Apr; 210:115474. PMID: 32755557; PMCID: PMC7606641.
- Hansen HH, Perens J, Roostalu U, Skytte JL, Salinas CG, Barkholt P, Thorbek DD, Rigbolt KT, Vrang N, Jelsing J, Hecksher-Sørensen J. Whole-brain activation signatures of weight-lowering drugs. Mol Metab. 2021 May; 47:101171. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101171. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33529728; PMCID: PMC7895844.
- Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, Buckley ST, Farkas E, Fekete C, Frederiksen KS, Helms HCC, Jeppesen JF, John LM, Pyke

- C, Nøhr J, Lu TT, Polex-Wolf J, Prevot V, Raun K, Simonsen L, Sun G, Szilvász-Szabó A, Willenbrock H, Secher A, Knudsen LB, Hogendorf WFJ. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight*. 2020 Mar 26;5(6): e133429. doi: 10.1172/jci.insight.133429. PMID: 32213703; PMCID: PMC7213778.
9. Zhu R, Chen S. Proteomic analysis reveals semaglutide impacts lipogenic protein expression in epididymal adipose tissue of obese mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 21;14:1095432. doi: 10.3389/fendo.2023.1095432. PMID: 37025414; PMCID: PMC10070826.
  10. Ren Q, Chen S, Chen X, Niu S, Yue L, Pan X, Li Z, Chen X. An Effective Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Semaglutide, Improves Sarcopenic Obesity in Obese Mice by Modulating Skeletal Muscle Metabolism. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Oct 25;16:3723–3735. doi: 10.2147/DDDT.S381546. PMID: 36304787; PMCID: PMC9594960.
  11. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, J6dar E, Mehta R, Woo V, Lingway I. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes Metab*. 2019 Oct;45(5):409–418. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.12.001>.
  12. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janes A, Price HC, Tadayon S, Vergès B, Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020 Apr;46(2):100–109. doi: 10.1016/j.diabet.2019.101117. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31539622.
  13. Lingway I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Viljoen A, McCrimmon RJ. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Nov;7(11):834–844. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31540867.
  14. McCrimmon RJ, Catarig AM, Frias JP, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Lingway I. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2020 Mar;63(3):473–485. doi: 10.1007/s00125-019-05065-8. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31897524; PMCID: PMC6997246.
  15. Lingway I, Capehorn MS, Catarig AM, Johansen P, Lawson J, Sandberg A, Shaw R, Paine A. Efficacy of Once-Weekly Semaglutide vs Empagliflozin Added to Metformin in Type 2 Diabetes: Patient-Level Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):e4593–604. doi: 10.1210/clinem/dgaa577. PMID: 32827435; PMCID: PMC7549924.
  16. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, Thrasher J, Woo V, Philis-Tsimikas A. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May;7(5):356–367. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X. Epub 2019 Mar 1. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar 11; Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):e20. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Nov;7(11):e22. PMID: 30833170.
  17. Kellerer M, Kallott MS, Lawson J, Nielsen LL, Strojek K, Tabak Ö, Jacob S. Effect of once-weekly semaglutide versus thrice-daily insulin aspart, both as add-on to metformin and optimized insulin glargine treatment in participants with type 2 diabetes (SUSTAIN 11): A randomized, open-label, multinational, phase 3b trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Sep;24(9):1788–1799. doi: 10.1111/dom.14765. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35546450; PMCID: PMC9545869.
  18. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpested JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Sep;19(9):1242–1251. doi: 10.1111/dom.12932. Epub 2017 May 5. PMID: 28266779; PMCID: PMC5573908.
  19. Volpe S, Lisco G, Racaniello D, Fanelli M, Colaizzi V, Vozza A, Triggiani V, Sabbà C, Tortorella C, De Pergola G, Piazzolla G. Once-Weekly Semaglutide Induces an Early Improvement in Body Composition in Patients with Type 2 Diabetes: A 26-Week Prospective Real-Life Study. *Nutrients*. 2022 Jun 10;14(12):2414. doi: 10.3390/nu14122414. PMID: 35745144; PMCID: PMC9227575.
  20. Lautenbach A, Wernecke M, Huber TB, Stoll F, Wagner J, Meyhöfer SM, Meyhöfer S, Aberle J. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery—a Retrospective Analysis. *Obes Surg*. 2022 Oct;32(10):3280–3288. doi: 10.1007/s11695-022-06211-9. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35879524; PMCID: PMC9532334.
  21. Xiang J, Ding XY, Zhang W, Zhang J, Zhang YS, Li ZM, Xia N, Liang YZ. Clinical effectiveness of semaglutide on weight loss, body composition, and muscle strength in Chinese adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Oct;27(20):9908–9915. doi: 10.26355/eurev\_202310\_34169. PMID: 37916360.
  22. Yale JF, Bodholdt U, Catarig AM, et al. Real-world use of once-weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of data from four SURE studies by baseline characteristic subgroups. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):e002619. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002619.
  23. Lingway I, Kirk AR, Lophaven S, Wolden ML, Shubrook JH. Outcomes in GLP-1 RA-Experienced Patients Switching to Once-Weekly Semaglutide in a Real-World Setting: The Retrospective, Observational EXPERT Study. *Diabetes Ther*. 2021 Mar;12(3):879–896. doi: 10.1007/s13300-021-01010-4. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33594582; PMCID: PMC7947062.
  24. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Endocrinol*. 2020; Online ahead of print. DOI:10.23736/S0391-1977.20.03219-8.
  25. Lando HM, Alattar M, Dua AP. Elevated amylase and lipase levels in patients using glucagon-like peptide-1 receptor agonists or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in the outpatient setting. *Endocr Pract*. 2012;18(4):472–477. doi:10.4158/EP11290.OR.
  26. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauack MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(4):699–704. doi:10.1111/dom.13924.
  27. Арефьева А. Н., Банко В. В., Садовских М. О., Носков С. М. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. *Медицинский совет*. 2023;17(16):77–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Демидова Татьяна Юльевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>

**\*Титова Виктория Викторовна** — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: [meteora-vica@mail.ru](mailto:meteora-vica@mail.ru)

\*Автор, ответственный за контакт с редакцией: [meteora-vica@mail.ru](mailto:meteora-vica@mail.ru)

**Рукопись получена** 02.03.2024. **Рецензия получена** 24.03.2024. **Принята к публикации** 01.04.2024.

**Relationships and Activities:** none.

**Tatiana Yu Demidova** — Doc. Sci. (Med.), Professor, head of department of endocrinology medical faculty, 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](mailto:t.y.demidova@gmail.com).

**\*Victoria V. Titova** — ssistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: [meteora-vica@mail.ru](mailto:meteora-vica@mail.ru)

\*Corresponding author [meteora-vica@mail.ru](mailto:meteora-vica@mail.ru)

**Received:** 02.03.2024. **Revision Received:** 24.03.2024. **Accepted:** 01.04.2024.