

**СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ
ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ:
ФОКУС НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ**

Е.Н. Саверская

Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский
Биотехнологический Университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия**АННОТАЦИЯ**

В настоящее время во всем мире проблема избыточной массы тела и ожирения приобретает масштаб пандемии, и разработка новых терапевтических стратегий является весьма актуальной. Сложность патогенетических механизмов нарушения массы тела у взрослых людей показала недостаточную эффективность изменения образа жизни для снижения веса, а бариатрические методы лечения, несмотря на лучшие показатели снижения массы тела как в краткосрочной, так и отдаленной перспективе, недостаточно широко распространены, и не все пациенты готовы к этим вмешательствам. Фармакологические политерапевтические стратегии с использованием лекарственных препаратов последнего поколения на основе кишечных гормонов (лираглутид, семаглутид, кагрилинтид и тирзепатид) могут быть перспективными для контроля веса у взрослых людей, в том числе, в популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа, среди которых около 90% пациентов имеют избыточную массу тела и ожирение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: избыточная масса тела, ожирение, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, лираглутид, семаглутид, тирзепатид, сахарный диабет 2 типа, эффективность и безопасность фармакотерапии

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Саверская Елена Николаевна, e-mail: l.saverskaya@mail.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Саверская Е.Н. Современные фармакологические подходы к терапии избыточной массы тела и ожирения у взрослых: фокус на эффективность и безопасность // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2024. — Т. 4. — № 3. — С. 77–85. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-3-77-85.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ: Данные текущего исследования можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

**MODERN PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF OVERWEIGHT
AND OBESITY IN ADULTS: FOCUS ON EFFECTIVENESS AND SAFETY**

E.N. Saverskaya

Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

ABSTRACT

Currently, the problem of overweight and obesity is becoming a pandemic throughout the world and the development of new therapeutic strategies is very urgent. The complexity of the pathogenetic mechanisms of weight loss in adults has shown the insufficient effectiveness of lifestyle changes for weight loss, and bariatric treatment methods, despite the best indicators of weight loss in both the short and long term, are not widespread enough and not all patients are ready for these interventions. Pharmacological polytherapeutic strategies using the latest generation of gut hormone-based drugs (liraglutide, semaglutide, cagrilintide and tirzepatide) may be promising for weight control in adults, including in the population of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), among whom about 90% are overweight and obese.

KEYWORDS: overweight, obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, liraglutide, semaglutide, tirzepatide, type 2 diabetes mellitus, effectiveness and safety of pharmacotherapy

CORRESPONDENCE: Elena N. Saverskaya, e-mail: l.saverskaya@mail.ru

FOR CITATIONS: Saverskaya E.N. Modern Pharmacological Approaches to the Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Focus on Effectiveness and Safety // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education — 2024. — V. 4. — No. 3. — P. 77–85. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-3-77-85.

FUNDING SOURCE: The author declare no funding for the study.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data from the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время во всем мире избыточная масса тела (ИЗМТ) и ожирение (Ож) остаются одной из серьезных медико-социальных и экономических проблем общественного здравоохранения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. избыточную массу тела имели 2,5 миллиарда (43%) взрослых людей (в возрасте 18 лет и старше), из них 890 миллионов человек (16%) страдали ожирением [1]. Лидирует среди других стран США, где распространенность ИЗМТ среди взрослого населения составляет 73,8%, Ож — 42,8%, при этом ожирением чаще страдают пожилые люди в возрасте 60–69 лет, женщины, физически малоактивное, не имеющее образования в колледже и малоимущее население [2]. Согласно отчету Европейского регионального бюро ВОЗ от 2022 г. страны Европы и Центральной Азии занимают второе место после Америки, при этом 59% взрослых страдают ИЗМТ или Ож [3].

В нашей стране по данным федерального статистического наблюдения в 2022 г. было зарегистрировано 2 178 612 человек с Ож, что составляет 1,48% от всего населения страны, и по сравнению с 2021 г. прирост составил 196 882 человека. Однако сведения официальной статистики формируются только по данным обращения населения за медицинской помощью, результатам профилактических осмотров и диспансеризации [4]. Важно отметить, что сама по себе обращаемость населения в медицинские учреждения с этой проблемой низка, следовательно, реальные цифры распространенности ИЗМТ и Ож существенно выше. Так, данные выборочного наблюдения рационов питания взрослого населения (от 19 лет и старше) на основе антропометрических параметров, полученные Федеральной службой государственной статистики в 2018 г. показали, что только 34,4% взрослого населения (33,2% мужчин и 35,4% женщин) имели нормальные величины индекса массы тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²), избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) была выявлена у 40,4% взрослых (47,3% мужчин и 35,5% женщин), ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) — у 23,9% (18,8% мужчин и 27,5% женщин). В этом исследовании также было показано, что частота Ож у мужчин постепенно увеличивается с возрастом до 65 лет и снижается после 70 лет, у женщин до 40 лет масса тела прирастает медленно, с резким увеличением к возрасту наступления менопаузы (до 65 лет), а затем также постепенно снижается.

В отличие от мужчин, частота Ож выше среди женщин, проживающих в сельской местности и не имеющих высшего образования [5].

Современный взгляд на патофизиологические механизмы ожирения

В процессе жизнедеятельности прием пищи необходим человеку с целью восполнения энергетических затрат, для этого в организме существуют специфические физиологические адаптивные механизмы, защищающие от голода. В условиях ограниченного количества продовольствия эволюционно выживали люди с генетическим профилем, который поощрял низкую активность и большое потребление пищи, когда она присутствовала, снижая расход энергии во время нехватки еды [6]. Реальность окружающей среды нашего времени такова, что она стала вызывать ожирение, так как малоподвижный образ жизни сочетается с легкой доступностью вкусной и высококалорийной пищи. При этом физиологические врожденные механизмы, регулирующие гомеостаз массы тела, остались неизменными, и это привело к тому, что системы, защищающие человека от голода, теперь вызывают пандемию ожирения [7].

Гомеостатические механизмы регуляции голода, насыщения и приема пищи представлены сигналами, поступающими из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поджелудочной железы и жировой ткани в гипоталамические и стволовые зоны головного мозга. У взрослых людей гомеостатическая система массы тела позволяет поддерживать ее на относительно постоянном уровне с незначительными колебаниями в узком диапазоне вокруг «заданного значения». Такой феномен характерен как для людей с нормальной массой тела, так и с избыточной, и даже ожирением. По сути, эпидемия ожирения является проявлением метаболического расстройства, которое приводит к повышению заданного значения массы тела у некоторых людей (метаболическое ожирение), а также гедонистического расстройства у других людей, что вызывает стойкое и чрезмерное потребление калорий, поддерживающих массу тела существенно выше заданной метаболической точки человека (гедоническое ожирение). В современном мире люди потребляют пищу не только из-за высоких затрат энергии и возникшего чувства голода, но довольно часто вовсе без чувства голода, обусловленного пищевыми сигналами, скорее — по социальным и эмоциональным поводам,

а также в связи с тем, что пища доставляет удовольствие и приносит удовлетворение [8].

Исследования последних лет доказали, что ведущая роль в регуляции гомеостаза энергии и глюкозы принадлежит ЖКТ и опосредована высвобождением кишечных гормонов, желчных кислот, микробиома и передачей сигналов кишечной нервной системой. Функциональная визуализация при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволила установить, что не только гормоны кишечника и сигналы ожирения модулируют нейронную активность гомеостатических областей и областей насыщения, регулируя массу тела человека, но и те процессы, которые происходят в головном мозге в ответ на меры, предпринимаемые для снижения веса [9]. Также выявлена роль генетических факторов регуляции массы тела и доказано, что 40–70% вариаций массы тела передаются по наследству, а конституционально худые люди имеют меньше генетических вариантов, предрасполагающих к избыточному весу. При этом люди с ожирением имеют большее количество генетических вариантов, связанных с избыточным весом [10].

Как только у человека развивается ожирение, его биология меняется и предрасполагает к дальнейшему увеличению веса. Происходят изменения в циркулирующих гормонах кишечника, лептине, резистентности к инсулину, микробиоме кишечника, в структурах головного мозга изменяются связи в гомеостатических и гедонистических областях, участвующих в регуляции энергии, пищевом поведении и пищевом вознаграждении [11–13].

Таким образом, именно перечисленные патофизиологические механизмы будут являться основными целями терапевтических подходов, направленных на снижение массы тела и потребление энергии.

Основные стратегии терапии избыточной массы тела и ожирения

Известно, что ИМТ и Ож ассоциированы у взрослого населения с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультами, сахарным диабетом 2 типа (СД2), неалкогольным стеатогепатозом, синдромом апноэ во сне и некоторыми видами рака, частота которых также растет в популяции, приводя к смертельным исходам и сокращая продолжительность жизни от 3 до 13 лет [14–17]. При этом устойчивое снижение массы тела более чем на 10% от исходного уменьшает риски и тяжесть осложнений, улучшая качество жизни пациентов [18–19].

Долгое время при лечении ИМТ и Ож основным принципом терапии была личная ответственность пациента и установка «меньше есть, больше двигаться», однако такой упрощенный взгляд вводил в заблуждение, что контроль массы тела и его регуляция полностью зависят от воли. Эти подходы привели к стигматизации веса и низкой доступности методов лечения лекарствами и бариатрической хирургией. Однако современное

понимание патогенетических механизмов регуляции веса привело к переосмыслению Ож как хронического заболевания, требующего длительного и мультимодального подхода, включающего поэтапное изменение образа жизни, фармакологические вмешательства и бариатрическую хирургию [16, 20, 21].

Известно, что любые рекомендации по контролю веса для людей с ИМТ ≥ 25 кг/м² начинаются с изменения образа жизни, подразумевающего трансформацию пищевого поведения с ограничениями в питании, а также увеличением физической активности. Однако только изменение образа жизни не дает устойчивой и существенной потери веса, особенно в долгосрочной перспективе [22]. Более того, в исследованиях было показано, что у людей, которые прибегли к изменению образа жизни для снижения веса в течение пяти лет наблюдений более 80% веса возвращалось [23]. В связи с этим назначение лекарственных препаратов (ЛП) для снижения веса людям с ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний, связанных с Ож, является обоснованным и необходимым. Большинство существующих лекарств, одобренных для лечения Ож, влияют на центральные пути аппетита, уменьшая чувство голода и поддерживая чувство насыщения. В последние годы были разработаны новые таргетные методы терапии моногенного Ож и новые классы ЛП от Ож. Современные препараты в клинических исследованиях показали свою высокую эффективность, приводя к снижению веса более чем на 10% от исходного у двух третей участвующих в них пациентов. Необходимые данные о долгосрочной эффективности, безопасности и сердечно-сосудистых исходах при применении ЛП от Ож будут постепенно накапливаться, что в целом позволит разрабатывать оптимальные персонализированные стратегии терапии для каждого пациента [9, 16].

Относительно бариатрических вмешательств при лечении Ож накоплены данные, что они приводят к стойкой потере в среднем 25% веса и существенному уменьшению осложнений, при этом послеоперационные риски крайне низки. В ретроспективном когортном сравнительном исследовании с участием 1 787 пациентов (медиана возраста 52 года, мужчины 73%), проведенном в США, оценивалось долгосрочное изменение веса пациентов с Ож (ИМТ ≥ 47 кг/м²) в группах, получавших бариатрическое и нехирургическое лечение. В общей сложности у пациентов из группы хирургических вмешательств потеря веса за первый год составила 31,0% от исходного, тогда как в группе сравнения всего 1,1%, за 10 лет — 28,6% и 7,3%, соответственно [24]. Тем не менее, несмотря на высокую эффективность и относительную безопасность бариатрической хирургии, не все пациенты соглашались на инвазивное вмешательство, предпочитая фармакотерапию и, например, в Англии из 3,6 миллионов пациентов с показаниями к хирургическим вмешательствам в год проводится в среднем только 5–6 тысяч операций [25].

По данным Российского национального бариатрического реестра (<https://bareoreg.ru/>) с 2018 по 2024 г.г. 47 860 пациентов получили хирургическое лечение Ож, из них преобладали лица с ИМТ 35–45 кг/м² — 49%, на долю лиц с ИМТ 30–35 кг/м² приходилось 15%, остальные 36% пациентов имели ИМТ 45–70 кг/м² и выше. В среднем ежегодно в нашей стране проводится 2 300–2 500 бариатрических операций, средний возраст пациентов составляет 40 лет, и преобладают женщины (76%) [26].

Исследования последних лет показали, что бариатрические вмешательства, в отличие от диеты, приводят к благоприятным изменениям гормонального фона кишечника, увеличению циркуляции гормонов насыщения, улучшения микробиома и снижению реакции центров голода и насыщения в головном мозге. Новое понимание физиологических механизмов регуляции аппетита, обмена веществ и пищевого поведения подтверждают приоритет и большую эффективность фармакологических и бариатрических вмешательств в качестве выбора тактики лечения пациентов с ожирением [9, 27].

Эффективность и безопасность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 для снижения веса

В настоящее время использование ЛП для снижения веса является важной стратегией борьбы с ИзМТ и Ож, однако она сопряжена и с определенными побочными эффектами. Имеются факты отзыва Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA — Food and Drug Administration) из гражданского оборота сибутрамина из-за повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (2010 г.) и лоркасерина из-за риска развития рака (2020 г.). Вместе с тем девять ЛП, одобренных для снижения веса в США, остаются в клинической практике, из них для краткосрочного применения предназначены фентермин и диэтилпропион, для длительного применения — орлистат, фентермин-топирамат, бупропион-налтрексон, лираглутид, семаглутид и тирзепатид, одно медицинское устройство, действующее как лекарство — гелесис 100. Эффективность в снижении веса также показали пероральные сахароснижающие препараты метформин и глифлозины (канаглифлозин, дапаглифлозин, эргуглифлозин, эмпаглифлозин), которые назначаются пациентам с СД2 [28, 29].

В настоящее время существенный интерес клиницистов в плане контроля веса вызывают ЛП из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1), к которым относятся лираглутид и семаглутид, а также диагонист тирзепатид (комбинация АР ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП)). АР ГПП-1 изначально разрабатывались как сахароснижающие ЛП, значимо снижающие уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с СД2 и недостаточным гликемическим контролем, другими пероральными сахароснижающими ЛП,

оказывающие также дополнительные эффекты, свойственные глюкагоноподобному пептиду 1 типа (ГПП-1), среди которых — глюкозозависимое снижение секреции глюкагона, снижение потребления пищи и задержка скорости опорожнения желудка, снижение артериального давления (АД) и улучшение функции левого желудочка [30, 31]. На данных по эффективности и безопасности АР ГПП-1 при лечении ИзМТ и Ож мы остановимся более подробно.

Лираглутид изначально был одобрен FDA в 2010 г. для лечения СД2 в дозе 1,8 мг, а его дополнительные эффекты в виде подавления аппетита за счет активации гипоталамуса и ствола мозга, задержки опорожнения желудка и перистальтики позволили перевести препарат в одобренный FDA в 2014 г. для контроля веса в более высокой дозе 3,0 мг при использовании его в качестве дополнения к изменению образа жизни у взрослых с ИМТ ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² и, по крайней мере, одним сопутствующим заболеванием вследствие ожирения. В 2020 г. препарат был одобрен для лечения Ож у подростков с 12 лет и старше. В отличие от эндогенного ГПП-1, который имеет период полувыведения (T_{1/2}) 1–2 минуты, модификация молекулы лираглутида позволила добиться увеличения интервала T_{1/2} до 13–15 часов при подкожном введении, что позволило использовать его 1 раз/сут. [32, 33].

Эффективность лираглутида в дозе 3,0 мг для снижения массы тела была показана в двух 56-недельных плацебо-контролируемых исследованиях SCALE Obesity and Prediabetes с участием 3731 пациентов, где потеря веса составила в среднем 8,4 кг массы тела, у пациентов в группе плацебо — 2,8 кг и SCALE Diabetes с участием 846 пациентов потеря веса в среднем составила 6,4 кг против 2,2 кг на плацебо. Первое исследование показало, что препарат способствует замедлению прогрессирования предиабета до СД2, и время развития СД2 было в 2,7 раза дольше в группе лираглутида по сравнению с плацебо в трехлетнем наблюдении. Однако у пациентов с установленным диагнозом СД2, среди которых преобладают лица с ИзМТ и Ож, эффективность его оказалась ниже, что может быть обусловлено худшим метаболическим профилем, резистентностью к инсулину и другими периферическими эффектами, которые ухудшают чувство сытости [34, 35].

Оценка профиля безопасности применения лираглутида показала, что около 14,8% пациентов прекращают лечение в течение 3-х месяцев из-за непереносимости побочных эффектов, развивающихся на дозе 3,0 мг, либо остаются на более низких терапевтических дозах [36]. Наиболее частыми побочными эффектами, выявленными в ходе клинических исследований, были симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе), обратимое повышение активности амилазы (7%) и липазы (31%), развитие панкреатита и желчнокаменной болезни (0,4%), увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 2 уд/мин в среднем при СД2. В доклинических исследованиях была показана связь с медуллярным

раком щитовидной железы, что явилось ограничением для приема пациентами с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы или множественной эндокринной неоплазии типа 2. Также существуют ограничения для применения лираглутида женщинам детородного возраста и беременными [35, 37].

Семаглутид представляет собой АР ГПП-1 последнего поколения длительного действия, он был одобрен FDA в 2021 году для лечения Ож у взрослых. Основным и значительным преимуществом семаглутида перед лираглутидом с точки зрения удобства применения для пациентов и соблюдения комплаенса терапии является период полувыведения 180 часов, что позволяет применять его в виде подкожных инъекций 1 раз/нед. Как и другие АР ГПП-1, семаглутид модулирует активность ключевых нейронов в дугообразном ядре гипоталамуса, регулирующих голод и насыщение. Механизмы влияния препарата на массу тела обусловлены замедлением опорожнения желудка, снижением чувства голода и потребления энергии, а также прямым анорексигенным воздействием на головной мозг, приводящим к чувству повышенной сытости [38].

Эффективность семаглутида в дозе 2,4 мг 1 раз/нед. на потерю массы тела у людей с ИзМТ или Ож, с СД2 и без него оценивалась в нескольких многоцентровых плацебо-контролируемых 68-недельных исследованиях III фазы (STEP 1–4). Так, в исследовании STEP-1 с участием 1961 пациента без СД2 средняя потеря массы тела составила 12,4% за вычетом плацебо, и 86,4% участников основной группы на семаглутиде достигли потери веса $\geq 5\%$ по сравнению с 31,5% в группе плацебо. Кроме того, потеря веса была аналогична потере веса после бариатрической операции у 32% участников, которые потеряли $> 20\%$ своей исходной массы тела [39]. Как и в случае с лираглутидом, семаглутид оказался менее эффективным в популяции пациентов с Ож и СД2, при этом в исследовании STEP-2 у 1210 пациентов с СД2 средняя потеря веса составила 6,2%, и только 68,8% пациентов достигли потери веса $\geq 5\%$ по сравнению с 28,5% группы плацебо [40]. Сочетание семаглутида в дозе 2,4 мг с интенсивной поведенческой терапией (ИПТ) в рамках исследования STEP-3 у 611 пациентов с ИзМТ и Ож привело к потере массы тела в среднем на 10,3%, и 86,6% из них достигли потери веса на $\geq 5\%$ по сравнению с 47,6% в группе плацебо плюс ИПТ [41]. В отношении эффективности поддерживающей терапии при лечении семаглутидом данные 4-го этапа исследования STEP с участием 902 пациентов показали среднюю потерю веса в 10,6% на вводном периоде в течение 20 недель (16 недель повышения дозы и 4 недели поддерживающей дозы), при этом пациенты, продолжившие прием семаглутида с 20-й по 68-ю неделю, достигли дальнейшего снижения веса на 7,9% по сравнению с увеличением веса на 6,8% у тех, кто был далее рандомизирован в группу плацебо [42].

Прямое сравнение эффективности подкожных инъекций семаглутида в дозе 2,4 мг 1 раз/нед и лира-

глутида 3,0 мг ежедневно в сочетании с диетой и физической активностью на протяжении 68 недель у 338 пациентов с ИзМТ и Ож без СД2 было оценено в исследовании STEP-8. Среднее изменение веса по сравнению с исходным в группе семаглутида составило 15,8% против -6,4% на лираглутиде, что также сопровождалось более значительными улучшениями некоторых кардиометаболических параметров. При этом доля пациентов, прекративших лечение по любым причинам, составила 13,5% в группе семаглутида, и 27,6% — в группе лираглутида. Побочные эффекты со стороны ЖКТ были зарегистрированы в 84,1% случаев при приеме семаглутида и в 82,7% — при приеме лираглутида [43].

Предполагается, что положительное влияние семаглутида на снижение массы тела, продемонстрированное в исследованиях, может быть обусловлено повышенной биодоступностью центральной нервной системы с большим сродством и способностью ГПП-1 рецепторов достигать активации ключевых центров насыщения в головном мозге [38]. Кроме снижения потребления энергии, семаглутид способствует снижению аппетита и тяги к еде, демонстрирует лучший контроль над приемом пищи, меньшее относительное предпочтение жирной и высокоэнергетической пищи [44]. Также в исследованиях была показана значительная, связанная с полом, разница потери веса на семаглутиде у женщин (на 8,8 кг) и мужчин (на 6,0 кг), что может быть обусловлено фармакокинетической вариабельностью, однако это требует дальнейшего изучения в исследованиях по корректировке доз для мужчин с целью повышения эффективности снижения веса сопоставимо с женским полом. Кроме влияния на массу тела, в исследованиях серии STEP были показаны положительное влияние семаглутида на метаболический профиль — артериальное давление, уровень липидов, С-реактивный белок, HbA1c и показатели физического функционирования, все эти параметры показали значительно большее улучшение, чем в группах плацебо [45]. В исследовании CVOT SUSTAIN-6 3297 взрослых пациентов с СД2 были рандомизированы в группу семаглутида в дозе 0,5 мг или 1,0 мг 1 раз/нед по сравнению с плацебо для оценки первичного исхода 3-балльной оценки MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт). У пациентов, получавших семаглутид, риск первичного комбинированного исхода (смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта) через 2 года наблюдения оказался на 26% ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. Этот более низкий риск был обусловлен значительным (39%) снижением частоты несмертельных инсультов и незначительным (26%) снижением нефатального инфаркта миокарда без существенной разницы в частоте сердечно-сосудистой смертности [46]. В целом результаты серии исследований STEP позволили FDA в 2021 году рекомендовать семаглутид в повышенной дозе 2,4 мг для лечения ИзМТ и ОЖ независимо от наличия СД2 [9].

Оценка безопасности семаглутида в дозе 2,4 мг в рандомизированных клинических исследованиях показала, что наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота и запоры, которые развивались в 74,2% случаев по сравнению с плацебо (47,9%), большинство из этих реакций имели легкую и среднюю степень тяжести. Серьезные нежелательные явления развивались на семаглутиде у 9,8% пациентов по сравнению с плацебо (6,4%) и включали серьезные желудочно-кишечные расстройства, поражения печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Кроме того, в 26% случаев на семаглутиде увеличивалась ЧСС на 20 уд/мин или более против 16,0% на плацебо, среди пациентов с СД2 гипогликемия возникала у 6,2% пациентов против 2,5% на плацебо. Как и в отношении лираглутида, семаглутид имеет противопоказания к применению у беременных женщин и у пациентов с наличием в анамнезе медулярной карциномы щитовидной железы или синдрома множественной эндокринной неоплазии 2-го типа [39, 40].

Политерапевтическая стратегия в лечении избыточной массы тела и ожирении

Несмотря на высокую эффективность лираглутида и, особенно, семаглутида в отношении снижения веса, необходимо признать, что ИзМТ и Ож регулируются множеством систем, и монотерапия этими препаратами не сможет полностью имитировать эффективность бариатрии, влияющей на большинство патофизиологических механизмов. Кроме того, более низкая эффективность однокомпонентных ЛП может быть связана также с активацией компенсаторных механизмов при терапевтических изменениях гормонов, участвующих в процессах контроля веса. В связи с этим в настоящее время как более перспективный рассматривается терапевтический подход к фармакологическим вмешательствам, моделирующим эффекты бариатрической хирургии за счет влияния на несколько механизмов патогенеза Ож. Такая политерапевтическая стратегия, возможно, сможет конкурировать с хирургическим вмешательством, способствуя максимальной потере веса с минимальными побочными эффектами и уменьшением дублирующих механизмов влияния. Для активации нескольких различных сигнальных путей рецепторов в настоящее время разработаны ди- и триагонисты эндогенных гормонов кишечника (ГПП-1, ГИП, глюкагон и амилин) [9, 47].

Рассматривается перспективным применение комбинации семаглутида в дозе 2,4 мг и кагрилинтида — аналога амилина длительного действия, дозозависимо снижающего потребление пищи и массу тела за счет активации рецепторов амилина и кальцитонина [48]. Известно, что нативный амилин представляет собой нейроэндокринный пептид, секретируемый совместно с инсулином β -клетками поджелудочной железы. Он действует как сигнал насыщения, замедляя перистальтику желудка, подавляет постпрандиальный глюкагон в ответ на потребление пищи и оказывает влияние преимущественно через ствол мозга, связываясь с по-

стремной областью на дне IV желудочка [49]. Однако эндогенный амилин имеет короткий период полураспада около 13 мин, в связи с чем кагрилинтид был модифицирован, и его период полувыведения составляет до 180 часов, что позволяет вводить его подкожно 1 раз/нед, как и семаглутид. В 20-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 1b комбинации различных доз кагрилинтида и семаглутида 2,4 мг с участием 95 пациентов с ИзМТ и Ож было показано клинически значимое снижение веса на 17,1% по сравнению с плацебо без изменения образа жизни, что делает потенциально перспективной терапию двойными агонистами по сравнению с монопрепаратами АР ГПП-1. Кроме того, комбинация кагрилинтида и семаглутида оказалась безопасной, не увеличивая число побочных эффектов по сравнению с монотерапией семаглутидом. Тем не менее, эта комбинация должна быть более изучена в клинических исследованиях, чтобы ее можно было рекомендовать к применению в широкой клинической практике [48].

Тирзепатид представляет собой новый двойной глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и АР ГПП-1 с периодом полувыведения 5 сут, что позволяет использовать его в виде подкожных инъекций 1 раз/нед. Он был одобрен FDA в ноябре 2023 г. для постоянного контроля веса у взрослых с ИзМТ или Ож и, по крайней мере, одним сопутствующим заболеванием, связанным с весом, таким как гипертония, дислипидемия, СД2, обструктивное апноэ во сне или сердечно-сосудистые заболевания. В доклинических исследованиях было установлено, что ГИП снижает потребление пищи, увеличивает секрецию глюкагона, стимулирует секрецию инсулина и увеличивает расход энергии, что приводит к снижению веса, при этом комбинация ГИП с АР ГПП-1 может приводить к более сильному влиянию на уровень глюкозы и массы тела [50, 51].

Эффективность тирзепатида в дозах 5, 10 или 15 мг оценивалась в открытом 40-недельном исследовании III фазы SURPASS-2 с участием 1879 пациентов со средним весом 93,7 кг в сравнении с семаглутидом в дозе 1 мг (терапевтическая доза для СД2). В течение всего периода наблюдения пациентов был установлен дозозависимый эффект тирзепатида, и все лечебные дозировки показали превосходство в эффективности над семаглутидом с более значительным снижением уровня HbA1c и средним снижением веса на 7,6 кг (-8,5%), 9,3 кг (-11,0%) и 11,2 кг (-13,1%) при дозах 5, 10 и 15 мг соответственно по сравнению со снижением веса на 5,7 кг при приеме семаглутида. Частота и тяжесть нежелательных явлений в группе тирзепатида были сопоставимы с таковыми у пациентов, принимавших семаглутид [52].

Систематический обзор и сетевой метаанализ 28 исследований (продолжительностью не менее 12 недель) сравнения эффективности и безопасности подкожного введения тирзепатида в поддерживающих дозах 5 мг, 10 мг или 15 мг 1 раз/нед и семаглутида в поддерживающих дозах 0,5 мг, 1,0 мг или 2,0 мг у пациентов с СД2,

независимо от фоновой сахароснижающей терапии, с общим числом участников 23 622 показал более выраженное влияние тирзепатида на уровень HbA1c и снижение массы тела по сравнению с семаглутидом. Тирзепатид по сравнению с плацебо оказался более эффективен, чем семаглутид в снижении массы тела, которое составило, в зависимости от дозы — от 9,57 кг (15 мг) до 5,27 кг (5 мг). Семаглутид показывал менее выраженный эффект, и снижение массы тела варьировало от 4,97 кг (при дозе 2,0 мг) до 2,52 кг (при дозе 0,5 мг). При сравнении препаратов тирзепатид в дозах 5, 10 и 15 мг продемонстрировал большую эффективность, чем семаглутид в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг соответственно. Оба препарата повышали частоту нежелательных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с плацебо, однако не увеличивали риски развития серьезных нежелательных явлений или тяжелой гипогликемии [53].

Профиль безопасности тирзепатида, изученный в клинических исследованиях, включает развитие побочных эффектов в виде тошноты, рвоты, запора, болей в животе и желудке, расстройства желудка, изжоги, отрыжки, усталости, выпадения волос, аллергических реакций и реакций в месте инъекции. Тирзепатид не реко-

мендуется использовать с другими АР ГПП-1, он также не изучался у пациентов с панкреатитом в анамнезе или с тяжелыми желудочно-кишечными заболеваниями, включая тяжелый гастропарез [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время во всем мире проблема ИзМТ и Ож приобретает масштаб пандемии, и разработка новых терапевтических стратегий является весьма актуальной. Сложность патогенетических механизмов нарушения массы тела у взрослых людей показала неоднозначность и недостаточную эффективность изменения образа жизни для снижения веса, а бариатрические методы лечения, несмотря на лучшие показатели снижения массы тела как в краткосрочной, так и в отдаленной перспективе, недостаточно широко распространены, и не все пациенты готовы к этим вмешательствам. Фармакологические политерапевтические стратегии с использованием ЛП последнего поколения на основе кишечных гормонов могут быть перспективными для контроля веса у взрослых людей, в том числе, в популяции пациентов с СД2, среди которых около 90% пациентов имеют избыточную массу тела и ожирение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ожирение и избыточная масса тела (Всемирная организация здравоохранения) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения 05.06.2024).
2. Li M. et al. Trends in body mass index, overweight and obesity among adults in the USA, the NHANES from 2003 to 2018: a repeat cross-sectional survey // *BMJ open*. — 2022. — Т. 12. — №. 12. — С. e065425. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065425.
3. Balakrishnan V. S. Europe's obesity burden on the rise: WHO report // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. — 2022. — Т. 10. — №. 7. — С. 488. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00165-6.
4. Письмо МЗ РФ от 11.07.2023 Министерство здравоохранения Российской Федерации во исполнение п. 4 протокола заседания Совета при Правительстве Российской Федерации по вопросам попечительства в социальной сфере № 3 от 07.06.2023.
5. Мартинчик А. Н. и др. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России // *Вопросы питания*. — 2021. — Т. 90. — №. 3 (535). — С. 67–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76>.
6. York D., Bouchard C. How obesity develops: insights from the new biology // *Endocrine*. — 2000. — Т. 13. — С. 143–154. doi: 10.1385/ENDO:13:2:143. PMID: 11186216.
7. Badman M. K., Flier J. S. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars // *Science*. — 2005. — Т. 307. — №. 5717. — С. 1909–1914. doi: 10.1126/science.1109951.
8. Yu Y. H. et al. Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications // *obesity reviews*. — 2015. — Т. 16. — №. 3. — С. 234–247. doi: 10.1111/obr.12246.
9. Firman C., Batterham R. L. A new era in gut hormone-based pharmacotherapy for people with obesity // *Proceedings of the Nutrition Society*. — 2022. — Т. 81. — №. 3. — С. 217–226. doi: 10.1017/S0029665122002695.
10. Riveros-McKay F. et al. Genetic architecture of human thinness compared to severe obesity // *PLoS genetics*. — 2019. — Т. 15. — №. 1. — С. e1007603. doi: 10.1371/journal.pgen.1007603.
11. Rosenbaum M., Leibel R. L. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans // *Journal of Endocrinology*. — 2014. — Т. 223. — №. 1. — С. T83–T96. doi: 10.1530/JOE-14-0358.
12. Maruvada P. et al. The human microbiome and obesity: moving beyond associations // *Cell host & microbe*. — 2017. — Т. 22. — №. 5. — С. 589–599. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.005.
13. Stopyra M. A. et al. Homeostasis and food craving in obesity: a functional MRI study // *International Journal of Obesity*. — 2021. — Т. 45. — №. 11. — С. 2464–2470. doi: 10.1038/s41366-021-00920-4.
14. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases // *Circ Res*. 2020 May 22;126(11):1477–1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
15. Bardou M. et al. Review article: obesity and colorectal cancer // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2022. — Т. 56. — №. 3. — С. 407–418. doi: 10.1111/apt.17045.
16. Perdomo C. M. et al. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults // *The Lancet*. — 2023. — Т. 401. — №. 10382. — С. 1116–1130. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02403-5.

17. Peeters A. et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis // *Annals of internal medicine*. — 2003. — Т. 138. — №. 1. — С. 24–32.
18. Hsu C. C., Ness E., Kowdley K. V. Nutritional approaches to achieve weight loss in nonalcoholic fatty liver disease // *Advances in nutrition*. — 2017. — Т. 8. — №. 2. — С. 253–265.
19. Wing R. R. et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes // *Diabetes care*. — 2011. — Т. 34. — №. 7. — С. 1481–1486.
20. Busetto L., Sbraccia P., Vettor R. Obesity management: at the forefront against disease stigma and therapeutic inertia // *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. — 2022. — Т. 27. — №. 2. — С. 761–768.
21. Rubino F. et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity // *Nature medicine*. — 2020. — Т. 26. — №. 4. — С. 485–497.
22. Yumuk V. et al. European guidelines for obesity management in adults // *Obesity facts*. — 2015. — Т. 8. — №. 6. — С. 402–424.
23. Anderson J. W. et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies // *The American journal of clinical nutrition*. — 2001. — Т. 74. — №. 5. — С. 579–584.
24. Maciejewski M. L. et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss // *JAMA surgery*. — 2016. — Т. 151. — №. 11. — С. 1046–1055. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2317.
25. Desogus D. et al. An examination of who is eligible and who is receiving bariatric surgery in England: secondary analysis of the health survey for England dataset // *Obesity surgery*. — 2019. — Т. 29. — С. 3246–3251.
26. Хациев Б.Б., Ахметов А.Д., Кузьминов А.Н., Мицинская А.И., Мицинский М.А. Vareoreg: Российский национальный бариатрический реестр — система регистрации больных с морбидным ожирением // *Эндоскопическая хирургия*. — 2019. — Т. 25(4). — С.23–33. <https://doi.org/10.17116/endoskop20192504123>.
27. Ionut V. et al. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss // *Obesity*. — 2013. — Т. 21. — №. 6. — С. 1093–1103.
28. Tchang BG, Aras M, Kumar RB, et al. Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults. [Updated 2021 Aug 2]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. — 2000. — Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/>.
29. Shang W. et al. Pharmacological treatments for adults with overweight and obesity without diabetes // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2024. — Т. 2024. — №. 4. doi: 10.1002/14651858.CD015861.
30. Галстян Г.Р., Каратаева Е.А., Юдович Е.А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20(4). — С.286–298. <https://doi.org/10.14341/DM8804>.
31. Meloni A. R. et al. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2013. — Т. 15. — №. 1. — С. 15–27. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01663.x.
32. Alruwaili H., Dehestani B., le Roux C. W. Clinical impact of liraglutide as a treatment of obesity // *Clinical pharmacology: advances and applications*. — 2021. — С. 53–60.
33. Hui H. et al. The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects // *European journal of endocrinology*. — 2002. — Т. 146. — №. 6. — С. 863–869.
34. Pi-Sunyer X. et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management // *New England Journal of Medicine*. — 2015. — Т. 373. — №. 1. — С. 11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
35. Davies M. J. et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial // *Jama*. — 2015. — Т. 314. — №. 7. — С. 687–699. doi: 10.1001/jama.2015.9676. Erratum in: *JAMA*. 2016 Jan 5;315(1):90.
36. Balasanthiran A. et al. Liraglutide withdrawal rates: 'real world' practice // *Practical Diabetes*. — 2012. — Т. 29. — №. 4. — С. 144–146.
37. Steinberg W. M. et al. Impact of liraglutide on amylase, lipase, and acute pancreatitis in participants with overweight/obesity and normoglycemia, prediabetes, or type 2 diabetes: secondary analyses of pooled data from the SCALE clinical development program // *Diabetes Care*. — 2017. — Т. 40. — №. 7. — С. 839–848. doi: 10.2337/dc16-2684.
38. Knudsen L. B., Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide // *Frontiers in endocrinology*. — 2019. — Т. 10. — С. 155. doi: 10.3389/fendo.2019.00155.
39. Wilding J. P. H. et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity // *New England Journal of Medicine*. — 2021. — Т. 384. — №. 11. — С. 989–1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
40. Davies M. et al. Semaglutide 2· 4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial // *The Lancet*. — 2021. — Т. 397. — №. 10278. — С. 971–984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
41. Wadden T. A. et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial // *Jama*. — 2021. — Т. 325. — №. 14. — С. 1403–1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831.
42. Rubino D. et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial // *Jama*. — 2021. — Т. 325. — №. 14. — С. 1414–1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224.
43. Rubino D. M. et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial // *Jama*. — 2022. — Т. 327. — №. 2. — С. 138–150. doi: 10.1001/jama.2021.23619.

44. Blundell J. et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity //Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2017. — Т. 19. — №. 9. — С. 1242–1251. doi: 10.1111/dom.12932.
45. Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drugs That Affect Body Weight, Body Fat Distribution, and Metabolism. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trence DL, Vinik A, Wilson DP, eds. Endotext. South Dartmouth (MA)2000. PMID: 30779535.
46. Marso S. P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes //New England Journal of Medicine. — 2016. — Т. 375. — №. 19. — С. 1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
47. Rodgers R. J., Tschöp M. H., Wilding J. P. H. Anti-obesity drugs: past, present and future //Disease models & mechanisms. — 2012. — Т. 5. — №. 5. — С. 621–626. doi: 10.1242/dmm.009621.
48. Enebo L. B. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2- 4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial //The Lancet. — 2021. — Т. 397. — №. 10286. — С. 1736–1748. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00845-X.
49. Zakariassen H. L., John L. M., Lutz T. A. Central control of energy balance by amylin and calcitonin receptor agonists and their potential for treatment of metabolic diseases // Basic & clinical pharmacology & toxicology. — 2020. — Т. 127. — №. 3. — С. 163–177. doi: 10.1111/bcpt.13427.
50. Min T., Bain S. C. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials //Diabetes Therapy. — 2021. — Т. 12. — №. 1. — С. 143–157. doi: 10.1007/s13300-020-00981-0.
51. NamKoong C. et al. Central administration of GLP-1 and GIP decreases feeding in mice //Biochemical and biophysical research communications. — 2017. — Т. 490. — №. 2. — С. 247–252. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.031.
52. Frías J. P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes //New England Journal of Medicine. — 2021. — Т. 385. — №. 6. — С. 503–515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
53. Karagiannis T. et al. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials //Diabetologia. — 2024. — С. 1–17. doi: 10.1007/s00125-024-06144-1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Саверская Елена Николаевна — д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации, Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»
<https://orcid.org/0000-0003-2954-8996> Scopus Author ID: 57203154837, SPIN-код: 4318-0724

ПОСТУПИЛА:	05.06.2024
ПРИНЯТА ПОСЛЕ РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ:	15.08.2024
ОПУБЛИКОВАНА:	17.09.2024