

Перспективы лечения сахарного диабета 2-го типа и ожирения: настоящее и будущее инкретинотерапии

М.В. Шестакова[✉], Р.О. Башлыкова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Темпы прироста заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ожирением в мире неуклонно растут и превышают даже самые пессимистичные прогнозы, что вынуждает специалистов искать, разрабатывать и внедрять все более эффективные методы терапевтического воздействия на эти две взаимосвязанные неинфекционные пандемии. В статье рассматриваются перспективные направления в фармакотерапии ожирения и СД 2 с акцентом на разработку класса агонистов рецепторов инкретиновых гормонов. Обсуждаются как уже вошедшие в широкую практику врачей моноагонисты (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) и двойные агонисты инкретиновых рецепторов (тирзепатид), так и разрабатываемые в настоящее время три- и тетра-агонисты гормонов желудочно-кишечного тракта, которые, предположительно, будут еще более эффективными в комплексном лечении СД 2 и ожирения.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, фармакотерапия, мультиагонист, глюкагоноподобный пептид-1, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, глюкагон, инкретин, масса тела, метаболический процесс, гликемический контроль

Для цитирования: Шестакова М.В., Башлыкова Р.О. Перспективы лечения сахарного диабета 2-го типа и ожирения: настоящее и будущее инкретинотерапии. Терапевтический архив. 2025;97(10):823–829. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203366

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

The perspectives in obesity and type 2 diabetes therapy: the present and future of incretin therapy

Marina V. Shestakova[✉], Roza O. Bashlykova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

The rates of increase in the incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity in the world are steadily increasing and exceed even the wildest forecasts, which forces specialists to seek, develop and implement more effective therapeutic methods for these two interrelated non-communicable pandemics. This article discusses promising areas in the pharmacotherapy of obesity and T2DM with an emphasis on the development of a class of incretin hormone receptor agonists. Monoagonists (liraglutide, dulaglutide, semaglutide) and dual incretin receptor agonists (tirzepatide), as well as triple- and tetra-agonists of gastrointestinal hormones currently under development, which are expected to be even more effective in the complex treatment of both type T2DM and obesity, are being discussed.

Keywords: obesity, diabetes mellitus, pharmacotherapy, multiagonists, glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon, incretins, weight, metabolic process, glycemic control

For citation: Shestakova MV, Bashlykova RO. The perspectives in obesity and type 2 diabetes therapy: the present and future of incretin therapy. *Tерапевтический архив* (Ter. Arkh.). 2025;97(10):823–829. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203366

Введение

Ожирение представляет собой гетерогенное, хроническое заболевание, которое отличается высокой распространенностью и признано одной из наиболее значимых угроз в XXI в. для общественного здравоохранения, здоровья и благополучия человека [1, 2]. Несмотря на то что модификация образа жизни представляет собой фундаментальную стратегию в лечении ожирения [3], устойчивое сохранение достигнутой нормализации массы тела (МТ) в долгосрочной перспективе сопряжено со значительными трудностями и является предметом непрерывных научных исследований [4].

До недавнего времени бариатрическая хирургия представляла собой наиболее эффективную стратегию в тера-

пии морбидного ожирения, обеспечивая устойчивое снижение МТ на $\geq 30\%$ с сохранением достигнутых результатов в относительно долгосрочной перспективе [5]. Однако текущий прогресс в фармакотерапии ожирения открывает новые перспективы, инициируя пересмотр сложившейся парадигмы [6]. В частности, результаты последних клинических исследований, посвященных оценке передовых фармацевтических кандидатов, таких как агонисты инкретиновых гормонов: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [7–9], глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагон [7], свидетельствуют о постепенном сокращении разрыва в эффективности между бариатрической хирургией и фармакологическими интервенциями в отношении устойчивой потери МТ [5, 10–12].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-эндокринолог, дир. Института диабета, зам. дир. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: shestakova.mv@gmail.com

Башлыкова Роза Олеговна – ординатор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

[✉]Marina V. Shestakova. E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5057-127X

Roza O. Bashlykova. ORCID: 0009-0006-0444-3732

Открытие агонистов инкретиновых рецепторов длительного действия представляет собой важный шаг вперед в борьбе с двойной эпидемией ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [13–17].

Инкретины

Инкретины – это гормоны, выделяемые желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) в ответ на потребление пищи [7].

ГПП-1 – это инкретиновый гормон, вырабатываемый L-клетками подвздошной кишки в ответ на поступление пищи в ЖКТ. ГПП-1 взаимодействует со своими рецепторами, находящимися в различных тканях организма, и оказывает целую палитру физиологических эффектов. Эти рецепторы находятся в основном в поджелудочной железе (ПЖ), ЖКТ, а также в головном мозге, сосудистой системе, сердце и почках. ГПП-1 регулирует уровень глюкозы глюкозозависимым путем, активируя высвобождение инсулина из β -клеток и блокируя высвобождение глюкагона из α -клеток ПЖ, задерживая опорожнение желудка, уменьшая аппетит и способствуя снижению МТ [8].

ГИП – это инкретиновый гормон, вырабатываемый K-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки в ответ на поступление пищи. Изначально его называли желудочным ингибиторным пептидом, поскольку обнаружено, что он снижает секрецию желудочного сока [9]. Позднее выявлено, что введение ГИП стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина. ГИП, как и ГПП-1, способствует сохранению массы β -клеток в эксперименте, активируя пролиферацию и снижая апоптоз β -клеток ПЖ, но, в отличие от ГПП-1, он стимулирует секрецию глюкагона [9].

ГПП-1 оценен исследователями как наиболее перспективный из гормонов инкретинового ряда для лечения СД 2, однако нативный ГПП-1 подвержен быстрой деградации и инактивации таким ферментом, как ди-пептидилпептидаза 4-го типа (ДПП-4), что приводит к чрезвычайно короткому периоду полужизни, равному 2 мин [18, 19]. Для продления действия ГПП-1 применяют препараты – ингибиторы фермента ДПП-4, которые эффективно используют для лечения СД 2, однако они нейтральны к МТ. Синтезированные генно-инженерным способом пептидные цепочки ГПП-1, устойчивые к действию фермента ДПП-4, оказались существенно более эффективными в контроле как уровня гликемии при СД 2, так и МТ [20].

Моно-арГПП-1

Моноагонисты рецепторов ГПП-1 (моно-арГПП-1) за последние десятилетия стали ключевыми средствами в терапии СД 2 и ожирения, демонстрируя способность не только контролировать гликемию и снижать МТ, но и оказывать мощное профилактическое воздействие на развитие сердечно-сосудистых исходов (МАСЕ), включающих нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин.

Эксенатид – препарат, ставший первым в классе арГПП-1, на 50% гомологичный ГПП-1 человека, эффективно снижавший без рисков развития гипогликемии не только гликированный гемоглобин – HbA_{1c} (на 0,5–0,8%), но и МТ (на 2–5%) при режиме двукратных подкожных введений в течение суток [17]. Чуть позже синтезирован пролонгированный эксенатид-лонг для введения 1 раз в неделю. Хотя этот препарат стал важной ступенью в терапии, его эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых событий в рандомизированном клиническом исследовании EXCEL не подтвердилась [21].

Ликсисенатид является арГПП-1 короткого действия с периодом полувыведения 3 ч, подобно эксенатиду. Несмотря на относительно короткий период полувыведения, ликсисенатид (20 мкг) вводится только 1 раз в сутки, при этом обеспечивает гликемический контроль (ГК), аналогичный эксенатиду с режимом введения 2 раза в день.

Лираглутид – арГПП-1, на 97% гомологичный человеческому пептиду. Препарат выпускается в дозах до 1,8 мг (для лечения СД 2) и 3 мг (для лечения ожирения). Препарат вводится подкожно 1 раз в сутки, снижает HbA_{1c} в среднем на 1,2–1,5%. Степень снижения МТ зависит от дозы препарата и составляет от 3–5% при использовании дозы 1,8 мг/сут (исследование LEADER) до 8% при введении дозы 3 мг/сут (исследование SCALE) [3, 7], что позволило зарегистрировать лираглутид в дозе 3 мг как самостоятельный препарат для лечения ожирения даже без СД 2. Лираглутид стал первым препаратом в истории арГПП-1, который показал не только высокую антидиабетическую активность, но и кардиопротективное действие. В исследовании LEADER у лиц с СД 2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе продемонстрировано значимое снижение МАСЕ на 13% и смертности от сердечно-сосудистых причин на 22% при приеме лираглутида 1,8 мг/сут в течение 3,8 года [7].

Дулаглутид – препарат, на 90% гомологичный ГПП-1 человека, который обладает пролонгированным действием, что позволяет вводить его 1 раз в неделю. Эффективность препарата подтверждается снижением уровня HbA_{1c} в среднем на 1,0–1,4% и потерей МТ до 6–8%. В исследовании REWIND по изучению сердечно-сосудистой безопасности препарата дулаглутид, длившемся 5,4 года, показано значимое снижение МАСЕ суммарно на 12% в смешанной когорте пациентов (как с перенесенными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и без них). При этом наибольший эффект отмечен в отношении снижения рисков повторных нефатальных инсультов (на 24%). Показан ренопротективный эффект – снижение темпов удвоения креатинина и потребности в заместительной почечной терапии на 15%, макроальбуминурии – на 23% [22].

Семаглутид – препарат, в настоящее время занимающий особое место среди моно-арГПП-1. Имеет гомологичность с ГПП-1 человека на 94% и длительность действия 7 дней. Препарат снижает уровень HbA_{1c} в среднем на 1,5%. Интенсивность снижения МТ при лечении семаглутидом зависит от дозы препарата, составляя от 12% при дозе 1 мг/нед в течение 40 нед (серия исследований SUSTAIN) до 15% при дозе 2,4 мг/нед в течение 68 нед (серия исследований STEP), что позволило зарегистрировать высокую дозу семаглутида 2,4 мг для лечения пациентов с ожирением даже без СД 2 [8, 9].

Препарат семаглутид активно ворвался в историю мощных кардио- и нефропротективных препаратов по результатам исследований SUSTAIN-6 [23] и SELECT [24]. В исследовании SUSTAIN-6 применение семаглутида в дозе 1 мг/нед в течение 3 лет значимо снизило МАСЕ на 26%, нефатальный инсульт – на 39%, почечные исходы (удвоение креатинина, потребность в гемодиализе) – на 36%, макроальбуминурию – на 46%. В исследовании SELECT доказано, что семаглутид в дозе 2,4 мг/нед в течение всего лишь 1,7 года у людей с ожирением даже при отсутствии СД 2 обеспечивает снижение риска МАСЕ на 20%. При этом риски развития СД 2 снижались на 73% [24].

Семаглутид пероральный – единственный арГПП-1, который доступен для приема внутрь. Представлен в 3-х дозировках – 3, 7 и 14 мг. В рамках серии исследова-

ний PIONEER 1-8 по изучению эффектов перорального семаглутида показано, что в максимальной дозе 14 мг пероральный семаглутид снижал уровень HbA_{1c} на 1,4%, а МТ – до 5 кг от исходных значений [25]. По результатам изучения MACE у больных СД 2 в исследовании PIONEER-6 пероральный семаглутид в дозе 14 мг безопасен и численно снижает риск крупных сердечно-сосудистых катастроф на 21%, однако этот результат не достигает статистической значимости [26].

В настоящее время продолжается поиск новых пероральных форм арГПП-1, в том числе непептидных. Далее представлены некоторые из таких кандидатов.

Орфоглипрон – пероральный, непептидный, низкомолекулярный арГПП-1. В апреле 2025 г. завершилась III фаза клинических исследований препарата у лиц с СД 2, где за 40 нед показано снижение HbA_{1c} на 1,5% и МТ на 8% от исходного [27].

Дануглипрон – пероральный непептидный арГПП-1, прошедший I и II фазы клинических исследований для больных СД 2 и ожирением. Однако препарат снят с дальнейших испытаний в 2025 г. в связи с развитием непредсказуемой гепатотоксичности.

Двойные агонисты инкретиновых рецепторов (твинкретины)

Разработка двойных агонистов инкретина, воздействующих одновременно на несколько рецепторов, представляет собой перспективный подход, направленный на достижение более выраженного терапевтического эффекта.

Тирзепатид – двойной арГПП-1 и ГИП, который является первым в классе двойных коагонистов инкретиновых рецепторов, зарегистрированных для лечения СД 2 и ожирения в ряде стран. Данный двойной механизм действия приводит к более выраженному снижению МТ и улучшению ГК по сравнению с моноагонистами ГПП-1 [6, 28–30].

Ключевые клинические исследования тирзепатида включают программы SURPASS (у пациентов с ожирением и СД 2) и SURMOUNT (у лиц с ожирением без СД 2).

SURPASS-1. Оценивали эффективность и безопасность тирзепатида в дозах 5–15 мг/нед в течение 40 нед в качестве монотерапии у пациентов с СД 2. Результаты показали, что тирзепатид значительно снижает уровень HbA_{1c} по сравнению с плацебо (на 1,8–2,0%), при этом снижение МТ составило 7–9,5 кг [31].

SURPASS-2. Сравнивали тирзепатид с семаглутидом у пациентов с СД 2, получавших метформин. Тирзепатид продемонстрировал превосходство в снижении HbA_{1c} и МТ по сравнению с семаглутидом. Преимущество по снижению уровня HbA_{1c} в группах, принимавших тирзепатид в дозах 5, 10 и 15 мг/нед, и в группе, принимавшей семаглутид в дозе 1 мг/нед, составило -0,15, -0,39 и -0,45% соответственно [32].

SURPASS-3. Оценивали тирзепатид по сравнению с инсулином деглудек у пациентов с СД 2, получавших метформин в течение 52 нед. Тирзепатид показал лучшие результаты в снижении HbA_{1c} , при этом МТ увеличилась на инсулине на 2,3 кг и снизилась на тирзепатиде на 10–15 кг [33].

SURPASS-4. Оценивали тирзепатид по сравнению с инсулином гларгин у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Результаты продемонстрировали преимущества тирзепатида и по контролю HbA_{1c} и по снижению МТ [34].

SURMOUNT-1. Оценивали эффективность и безопасность тирзепатида 5, 10 и 15 мг/нед по сравнению с плацебо

в качестве дополнения к диете с уменьшенной калорийностью и к повышенной физической активности у взрослых с ожирением или избыточной МТ без СД 2. Средние проценты изменения МТ в конце исследования составили -15,0, -19,5 и -20,9 при приеме тирзепатида 5, 10 и 15 мг соответственно и -3,1 при приеме плацебо [30]. Доля участников, у которых наблюдалось снижение МТ на 5% или более, составила 85, 89 и 91% при приеме тирзепатида 5, 10 и 15 мг соответственно. При этом уменьшение окружности талии в группе тирзепатида составило 14, 17,7 и 18,5 см соответственно [30]. Согласно результатам данного исследования тирзепатид в больших дозах по эффективности снижения МТ может составить конкуренцию бариатрическим вмешательствам!

Столь впечатляющие результаты исследований позволили в 2022 г. зарегистрировать препарат тирзепатид для лечения как СД 2, так и ожирения без СД в США и Европе.

В настоящее время завершилось масштабное рандомизированное клиническое исследование SURPASS-CVOT по оценке MACE у больных СД 2, получающих тирзепатид, в сравнении с дулаглутидом. В исследование включены более 13 тыс. пациентов, длительность наблюдения составила 4,5 года. Результаты будут представлены на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) в сентябре 2025 г. и будут опубликованы.

Новые разработки твинкретинов

Помимо тирзепатида, в разработке и клинических исследованиях находятся несколько других двойных агонистов инкретинов, которые представляют собой комбинации агонистов рецепторов ГПП-1 и рецепторов ГИП, или глюкагона, или амилина.

Сурвудутид (Survodutide) – двойной арГПП-1 и глюкагона для подкожного введения 1 раз в неделю или 1 раз в 2 нед. Рассматривается для лечения СД 2, ожирения и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП). Проходит II фазу клинических исследований. Предварительно демонстрирует снижение МТ на 15% за 46 нед лечения у лиц без СД 2 и до 10% у пациентов с СД 2 [35, 36].

Маздудутид (Mazdutide) – двойной арГПП-1 и глюкагона для подкожного введения 1 раз в неделю. Проходит II фазу клинических исследований для пациентов с СД 2 и/или ожирением [37, 38].

Каргилинтид/Семаглутид (CargiSema) – двойной арГПП-1 (семаглутид) и каргилинтида (агониста рецепторов амилина). Проходит III фазу клинических исследований для СД 2, МАЗБП и хронической болезни почек [39].

Маридебарт (Maridabart)/Кафраглютид (Cagrilintide) [МариТайд] – молекула, сочетающая арГПП-1 и антагонист рецепторов ГИП. Проходит II–III фазы клинических исследований для СД 2 и/или ожирения. Предварительно за 12 нед лечения происходит снижение МТ на 14% [40, 41].

Таким образом, двойные агонисты инкретинов представляют собой быстро развивающийся класс препаратов с доказанной эффективностью в снижении HbA_{1c} и МТ. Их дальнейшее внедрение в клиническую практику ожидается с учетом результатов продолжающихся исследований, направленных на оценку долгосрочной безопасности и влияния на MACE.

Тройные агонисты инкретиновых рецепторов

Тройные агонисты – следующий этап разработок в области инкретинотерапии СД 2, ожирения и МАЗБП.

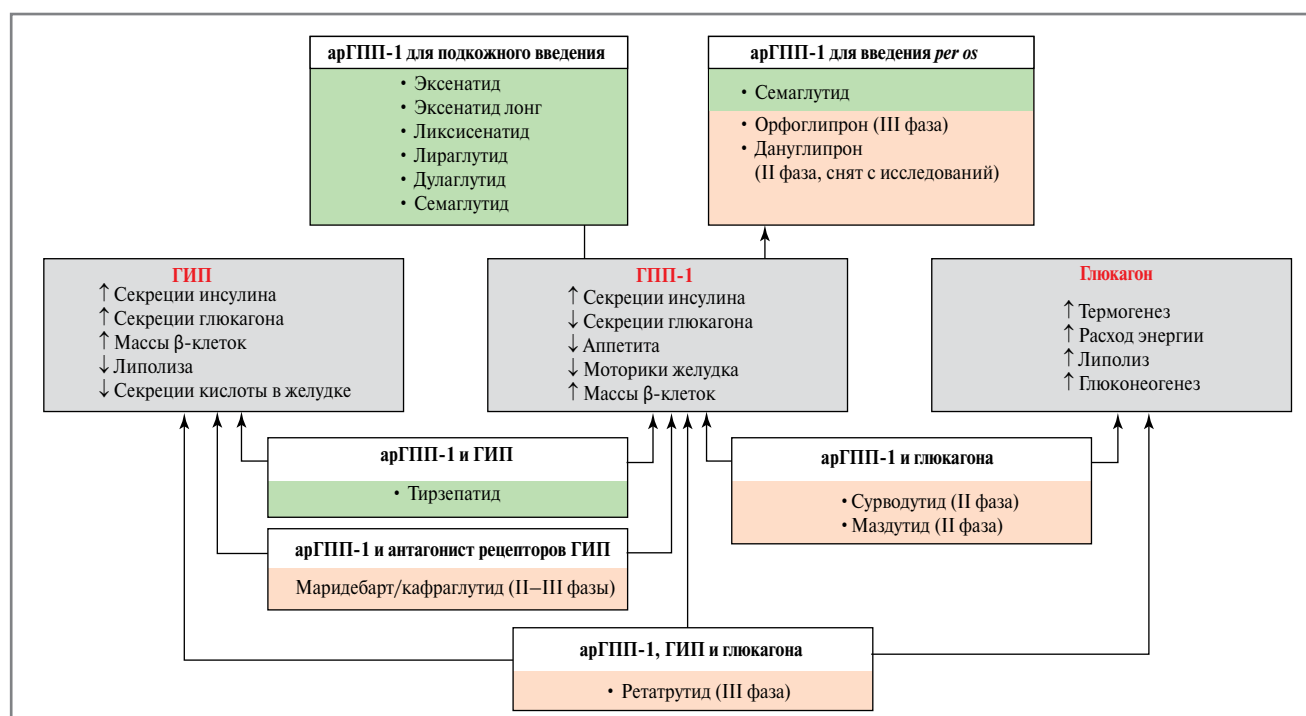


Рис. 1. Препараты для лечения СД 2 и/или ожирения, основанные на моно- или комбинациях агонистов/антагонистов рецепторов инкретиновых гормонов ГПП-1, ГИП, глюкагона. Зеленый цвет – зарегистрированные в США, Евросоюзе, России; розовый цвет – перспективные, находящиеся в процессе клинических исследований.

Fig. 1. Drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus and/or obesity, based on agonists/antagonists of incretin hormone receptors of glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), glucagon, or combinations thereof. Green color – approved in the USA, the European Union, and Russia; pink color – promising, clinical trials are ongoing.

Данные препараты одновременно нацелены на 3 разных рецептора: ГПП-1, ГИП и глюкагон, которые выполняют независимые, но взаимодополняющие функции в лечении СД и ожирения [42]. Рецепторы ГПП-1 и ГИП усиливают секрецию инсулина и улучшают усвоение глюкозы, при этом ГПП-1 дополнительно снижает аппетит и замедляет опорожнение желудка. Рецептор глюкагона регулирует энергетический обмен, стимулируя расход калорий и предотвращая чрезмерное накопление глюкозы. Такое комплексное воздействие способствует значительному снижению МТ и улучшению ГК при СД 2 и ожирении [42].

В настоящее время тройные агонисты, основанные на активации инкретиновых рецепторов, в основном находятся на стадии разработки и еще не получили широкого одобрения для клинического применения. Несмотря на то что они пока не доступны на рынке, исследования показывают их многообещающий потенциал [30]. Наиболее перспективным препаратом из этой группы является ретатрутид.

Ретатрутид – тройной арГПП-1, ГИП и глюкагона. В исследовании II фазы, посвященном эффективности лечения ожирения, после 48 нед терапии ретатрутидом отмечено снижение МТ на 15% у 60, 75 и 83% участников, получавших дозировки 4, 8 и 12 мг соответственно [30]. Максимальное снижение МТ на 24% получено на максимальной дозе ретатрутида (12 мг) через 48 нед. При этом потерю МТ наблюдали на протяжении всего периода лечения, которая не достигла плато. Кроме того, к 48-й неделе лечения 72% участников, начавших исследование с предиабетом, вернулись к нормогликемии [30].

В настоящее время завершается III фаза клинических исследований ретатрутида. Подача препарата на одобрение и регистрацию в Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) ожидается в начале 2026 г.

Препараты инкретинового ряда, доступные для клинической практики, а также перспективные моно- и комбинированные агонисты инкретиновых гормонов, проходящие фазы клинических исследований для лечения СД 2 и/или ожирения, отражены на **рис. 1**.

Тетра-агонисты инкретиновых рецепторов

Перспективные разработки касаются создания еще более комплексных препаратов, воздействующих сразу на 4 мишени-рецептора инкретиновых гормонов, так называемые тетра-агонисты, или квадроагонисты. Этот подход может привести к синергическому или аддитивному эффекту, превосходящему эффект от изолированной активации отдельных рецепторов.

Конкретные примеры квадроагонистов, достигших поздних стадий клинической разработки, пока ограничены [43]. Тем не менее выделяется несколько перспективных целей – рецепторов, активация которых может лечь в основу новых мультирецепторных препаратов.

1. **Рецептор фактора роста фибробластов 21 (FGFR21)**, который является гормоном, регулирующим энергетический баланс, чувствительность к инсулину и липидный обмен. Активация FGFR21 может способствовать снижению МТ, улучшению ГК и уменьшению стеатоза печени [44].

2. *Рецептор кальцитонина (CTR)*. Кальцитонин – гормон, в основном известный своей ролью в регуляции обмена кальция. Однако исследования показывают, что CTR также участвует в регуляции энергетического баланса, аппетита и метаболизма жиров [15]. Активация CTR может способствовать увеличению расхода энергии и снижению потребления пищи.
3. *Рецептор амилина (AMYL)*. Амилин – гормон, секретируемый β -клетками ПЖ вместе с инсулином. Амилин играет важную роль в регуляции гликемии, замедляя опорожнение желудка, подавляя секрецию глюкагона и снижая аппетит. Активация AMYL может усиливать эффекты инсулина и способствовать снижению МТ [15, 16].

Включение CTR и AMYL в препараты-квадрагонисты может усилить их терапевтическую эффективность в лечении ожирения и связанных с ним метаболических нарушений [44]. Например, квадрагонист, активирующий рецепторы ГПП-1, ГИП, глюкагона (GCGR) и CTR, может обеспечить синергическое воздействие на ГК, аппетит и расход энергии [13, 28]. Аналогично квадрагонист, активирующий рецепторы ГПП-1, ГИП, AMYL и FGFR21, может улучшить чувствительность к инсулину, замедлить опорожнение желудка и снизить уровень глюкагона, оказывая комплексное воздействие на гликемию и МТ [45].

До недавнего времени квадрагонисты, включающие рецепторы кальцитонина (CTR) и амилина (AMYL), редко достигали поздних стадий клинических исследований. Поиск и разработка новых препаратов продолжаются.

Разработки отечественной фарминдустрии в лечении СД 2 и ожирения

С 2023 г. западные компании-производители наиболее эффективных препаратов для лечения ожирения и СД 2, таких как лираглутид 1,8 мг, лираглутид 3 мг, семаглутид 1 мг и семаглутид пероральный, ранее зарегистрированных на территории Российской Федерации, постепенно прекратили их поставки для российских потребителей. Кроме того, эти компании не планировали регистрацию новых поколений препаратов, предназначенных для лиц с СД 2 и/или ожирением, таких как семаглутид (2,4 мг) и тирзепатид. Учитывая, что перечисленные препараты относятся к жизненно необходимым средствам, не только снижающим уровни гликемии и МТ, но и обладающим органопротективным действием, продлевающим жизнь пациентов, российским фармпроизводителям согласно российскому законодательству (см. ст. 1362 Гражданского кодекса о принудительной лицензии) дано право на воспроизводство необходимых препаратов даже до истечения срока их патентной защиты.

Чрезвычайно оперативно, уже в сентябре–октябре 2023 г., Минздрав России одобрил первые препараты инкретинового ряда для подкожного введения отечественных производителей: лираглутид в дозе 1,8 мг/сут (Квинлиро) и 3,0 мг/сут (Энлигрин), компания «Промомед», и семаглутид 0,25–1,0 мг 1 раз в неделю (Семавик, компания «Герофарм»; Квинсента, компания «Промомед»), что стало мощным прорывом отечественной фарминдустрии, не позволившим оставить без эффективной медикаментозной помощи российских пациентов с СД 2 и/или ожирением. В 2024 г. эти же компании произвели и получили одобрение Минздрава России на препарат семаглутид в высоких дозировках (до 2,4 мг) для лечения ожирения: Семавик Некст (компания «Герофарм») и Велгия (компания «Промомед»). В самом начале 2025 г. эти же компании осуществили про-

рыв в синтезе и производстве препарата тирзепатид в дозировке 2,5–15 мг: Седжаро (компания «Герофарм») и Тирзетта (компания «Промомед»).

Для воспроизводства препаратов семаглутид и тирзепатид компания «Герофарм» применила метод химического синтеза, который одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для всех пептидов с длиной цепочки менее 40 аминокислот. Для подтверждения идентичности структуры и активности препарата Седжаро® (тирзепатид, производитель – компания «Герофарм») его оригинальному аналогу Мунджаро® (тирзепатид, производитель – Eli Lilly) отечественная компания провела целую серию исследований с использованием передовых аналитических методов химического анализа и биологической активности, которые подтвердили полную химическую идентичность и функциональную эквивалентность препаратов [46]. Это позволило оперативно ввести данные препараты в клиническую практику на территории Российской Федерации. Планируются пострегистрационные исследования препаратов с широким охватом целевых пациентов.

Справочно. На апрель 2025 г. в России зарегистрировано 8 препаратов, содержащих семаглутид отечественных компаний-производителей: Семавик и Семавик Некст (ООО «Герофарм»), Квинсента, Велгия и Велгия эго (ООО «Промомед»), Инсудайв (ООО «ПСК Фарма»), Семуглин (АО «Фармасинтез Норд»), Сеглурин (АО «Р-Фарм»); зарегистрировано 2 препарата, содержащих тирзепатид: Седжаро (ООО «Герофарм»), Тирзетта (ООО «Промомед»).

Заключение

В области разработки лекарственных препаратов для борьбы с растущей пандемией ожирения и сопутствующих ему метаболических заболеваний достигнуты значительные успехи. Вслед за терапией, основанной на ГПП-1, появились последние достижения в области биологии гормонов кишечника, которые способствовали разработке фармакотерапии СД и ожирения нового поколения, – мультиагонисты. Некоторые из мультиагонистов в настоящее время проходят клинические исследования. Каждое новое поколение этих препаратов приобретает большую эффективность в сравнении с предыдущим, однако требует не менее внимательного контроля безопасности и переносимости. Бесспорно, комбинированная терапия агонистами инкретинов является будущим лечения ожирения и, возможно, позволит остановить эпидемию СД 2, неразрывно связанную с ожирением.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.В. Шестакова – концепция, дизайн статьи, написание и редактирование текста рукописи; Р.О. Башлыкова – анализ научной литературы, написание текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.V. Shestakova – concept, design of the article, writing and editing of the manuscript; R.O. Bashlykova – analysis of scientific literature, writing of the article. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper investigation and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Источник финансирования. Материал статьи подготовлен в рамках выполнения научных работ по гранту Российского научного фонда №22-15-00365-П (продление на 2025–2026 гг.).

Funding source. The material of the article was prepared as part of the scientific work carried out under the grant of the Russian Science Foundation No. 22-15-00365-P (extended for 2025–2026).

Список сокращений

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид
ГК – гликемический контроль
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4-го типа
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
МТ – масса тела

ПЖ – поджелудочная железа
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
AMYR – рецептор амилина
CTR – рецептор кальцитонина
FGFR21 – рецептор фактора роста фибробластов 21
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
МАСЕ – сердечно-сосудистые исходы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(3):201-23. DOI:10.1038/s41573-021-00337-8
- Gudzune KA, Kushner RF. Medications for Obesity: A Review. *JAMA.* 2024;332(7):571-84. DOI:10.1001/jama.2024.10816
- Papamargaritis D, le Roux CW, Holst JJ, Davies MJ. New therapies for obesity. *Cardiovasc Res.* 2024;119(18):2825-82. DOI:10.1093/cvr/cvac176
- Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides.* 2023;161. DOI:10.1016/j.peptides.2023.170939
- Frezza EE. Are we closer to finding the treatment for type 2 diabetes mellitus in morbid obesity? Are the incretins the key to success? *Obes Surg.* 2004;14(7):999-1005. DOI:10.1381/0960892041719699
- Alhomoud IS, Talasaz AH, Chandrasekaran P, et al. Incretin hormone agonists: Current and emerging pharmacotherapy for obesity management. *Pharmacotherapy.* 2024;44(9):738-52. DOI:10.1002/phar.4607
- Gong B, Yao Z, Zhou C, et al. Glucagon-like peptide-1 analogs: Miracle drugs are blooming? *Eur J Med Chem.* 2024;269. DOI:10.1016/j.ejmech.2024.116342
- Bu T, Sun Z, Pan Y, et al. Glucagon-Like Peptide-1: New Regulator in Lipid Metabolism. *Diabetes Metab J.* 2024;48(3):354-72. DOI:10.4093/dmj.2023.0277
- Cong Z, Zhao F, Li Y, et al. Molecular features of the ligand-free GLP-1R, GCGR and GIPR in complex with Gs proteins. *Cell Discov.* 2024;10(1):18. DOI:10.1038/s41421-024-00649-0
- Sood A, Kaur P, Syed O, et al. Revolutionizing diabetes care: unveiling tirzepatide's potential in glycemic control and beyond. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2024;17(3):235-46. DOI:10.1080/17512433.2024.2310070
- Ibrahim SS, Ibrahim RS, Arabi B, et al. The effect of GLP-1R agonists on the medical triad of obesity, diabetes, and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2024;43(4):1297-314. DOI:10.1007/s10555-024-10192-9
- Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. Recent advances in peptide-based therapies for obesity and type 2 diabetes. *Peptides.* 2024;173:171149. DOI:10.1016/j.peptides.2024.171149
- Ahrén B. The future of incretin-based therapy: novel avenues – novel targets. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(Suppl. 1):158-66. DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01457.x
- Meier JJ. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes Mellitus.* 2020;22(5):461-6. DOI:10.14341/dm11493
- Garber AJ. Incretin therapy – present and future. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(3):307-22. DOI:10.1900/RDS.2011.8.307
- Abdel-Malek M, Yang L, Miras AD. Pharmacotherapy for chronic obesity management: a look into the future. *Intern Emerg Med.* 2023;18(4):1019-30. DOI:10.1007/s11739-023-03237-4
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827
- Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):525-36. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00482-9
- Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):234. DOI:10.1038/s41392-024-01931-z
- Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2024;384:e076410. DOI:10.1136/bmj-2023-076410
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-9. DOI:10.1056/NEJMoa1612917
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):131-3. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31150-X
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44. DOI:10.1056/NEJMoa1607141
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2. DOI:10.1056/NEJMoa2307563
- Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1263-77. DOI:10.1111/dom.14054
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-51. DOI:10.1056/NEJMoa1901118
- Wharton S, Rosenstock J, Konige M, et al. Treatment with orforglipron, an oral glucagon like peptide-1 receptor agonist, is associated with improvements of CV risk biomarkers in participants with type 2 diabetes or obesity without diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):240. DOI:10.1186/s12933-025-02781-x
- 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):1846-88. DOI:10.1007/s00125-023-05966-9

29. Ma J, Hu X, Zhang W, et al. Comparison of the effects of Liraglutide, Tirzepatide, and Retatrutide on diabetic kidney disease in db/db mice. *Endocrine*. 2025;87(1):159-69. DOI:10.1007/s12020-024-03998-8
30. Gutgesell RM, Nogueiras R, Tschöp MH, Müller TD. Dual and Triple Incretin-Based Co-agonists: Novel Therapeutics for Obesity and Diabetes. *Diabetes Ther*. 2024;15(5):1069-84. DOI:10.1007/s13300-024-01566-x
31. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-55. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01324-6
32. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-15. DOI:10.1056/NEJMoa2107519
33. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10300):583-98. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01443-4
34. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10313):1811-84. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02188-7
35. Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled and active comparator controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10160):2180-93. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32260-8
36. Nasser M, Soma W. Survodutide, a promising agent with novel mechanism of action for treatment of obesity and type 2 diabetes. *J Endocrinology and Disorders*. 2024;8(3):01-4. DOI:10.31579/2640-1045/184
37. Evans M, Chubb B, Malkin SJP, et al. Once-weekly semaglutide versus insulin aspart for the treatment of type 2 diabetes in the UK: A long-term cost-effectiveness analysis based on SUSTAIN 11. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(2):491-500. DOI:10.1111/dom.14892
38. Zhang B, Cheng Z, Chen J, et al. Efficacy and Safety of Mazdutide in Chinese Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *Diabetes Care*. 2024;47(1):160-8. DOI:10.2337/dc23-1287
39. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2023;402(10403):720-30. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01163-7
40. Davies MJ, Bajaj HS, Broholm C, et al. REDEFINE 2 Study Group. Cagrilintide-Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025;393(7):648-59. DOI:10.1056/NEJMoa2502082
41. Kinsey EW, Widen EM, Quinn JW, et al. Neighborhood walkability and poverty predict excessive gestational weight gain: A cross-sectional study in New York City. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(2):503-14. DOI:10.1002/oby.23339
42. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023;389(6):514-26. DOI:10.1056/NEJMoa2301972
43. Bossart M, Wagner M, Elvert R, et al. Effects on weight loss and glycemic control with SAR441255, a potent unimolecular peptide GLP-1/GIP/GCG receptor triagonist. *Cell Metab*. 2022;34(1):59-74.e10. DOI:10.1016/j.cmet.2021.12.005
44. Power Guerra N, Leyens K, Müller L, et al. The effect of different weight loss strategies to treat non-alcoholic fatty liver disease focusing on fibroblast growth factor 21. *Front Nutr*. 2022;9:935805. DOI:10.3389/fnut.2022.935805
45. Ray A. Retatrutide: a triple incretin receptor agonist for obesity management. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(11):1003-8. DOI:10.1080/13543784.2023.2276754
46. Луговик И.А., Бабина А.В., Арутюнян С.С., и др. Первый дженерик тирзепатида GP30931: физико-химическое и биологическое сходство с референтным лекарственным средством. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(2):52-74 [Lugovik IA, Babina AV, Arutyunyan SS, et al. The first generic tirzepatide GP30931: physicochemical and biological similarity to the reference drug. *Drug Development & Registration*. 2025;14(2):54-74 (in Russian)]. DOI:10.33380/2305-2066-2025-14-2-2084

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2025



OMNIDOCTOR.RU