

Исламова А.И., Сабирова А.Р., Батыршина Э.Р., Музафарова Г.Н., Хабибуллина Л.Х., Кираева А.Э., Пятыхина А.В., Арсланова Э.Ф., Винникова А.А., Писарев А.А., Набиуллина А.Ф., Гимазиева А.И., Кузнецов К.О.

НОВЫЙ КЛАСС ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

Сахарный диабет и ожирение являются одними из ключевых проблем для современного здравоохранения. В мире около 425 млн человек с сахарным диабетом, а число с людей с избыточным весом или ожирением составляет более трети от всей человеческой популяции. Это обуславливает необходимость поиска новых терапевтических опций лечения данных заболеваний, усовершенствования существующих схем лечения. В данном актуализирующем обзоре рассматриваются как сами понятия «сахарный диабет» и ожирение, существующие схемы лечения, так и новый класс противодиабетических препаратов — агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного пептида и глюкагоноподобного пептида-1, а также его основной представитель — тирзепатид. Демонстрируются история развития, обоснование механизма действия, а также существующие клинические исследования тирзепатида, ключевого представителя этого развивающегося класса препаратов. Данный препарат продемонстрировал статистически значимое снижение гликозилированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом, снижение массы тела у пациентов как с ожирением, так и с и/или сахарным диабетом, по сравнению с несколькими классами антидиабетических препаратов. Однако необходимо отметить, что побочные реакции в клинических исследованиях встречались чаще в группе тирзепатида, особенно при высоких дозировках, что подчеркивает необходимость индивидуального подхода при назначении данного препарата. Кроме того, было проведено сравнение лишь с инсулином и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, что указывает на ограниченную клиническую значимость данных исследований. Возможно, введение тирзепатида в клиническую практику позволит в будущем снизить уровень ожирения, а также контролировать течение сахарного диабета у многих пациентов, что снизит уровень осложнений и смертность от данных состояний.

Ключевые слова: сахарный диабет; гликозилированный гемоглобин; глюкагоноподобный пептид-1; глюкозозависимый инсулинотропный пептид; тирзепатид.

Для цитирования: Исламова А.И., Сабирова А.Р., Батыршина Э.Р., Музафарова Г.Н., Хабибуллина Л.Х., Кираева А.Э., Пятыхина А.В., Арсланова Э.Ф., Винникова А.А., Писарев А.А., Набиуллина А.Ф., Гимазиева А.И., Кузнецов К.О. Новый класс препаратов для лечения сахарного диабета. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):499–509.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-499-509>

Для корреспонденции: Кузнецов Кирилл Олегович — e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

Adeliya I. Islamova, Adilya R. Sabirova, Endje R. Batyrshina, Guzaliya N. Muzafarova, Liana H. Khabibullina, Adelina E. Kiraeva, Anastasiya V. Pyatyshina, Elvina F. Arslanova, Anastasiya A. Vinnikova, Andrey A. Pisarev, Amina F. Nabiullina, Alsu I. Gimazieva, Kirill O. Kuznetsov

NEW CLASS OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

Diabetes and obesity are among the key issues for modern healthcare. Approximately 425 million people worldwide have diabetes, and the number of individuals with overweight or obesity exceeds one-third of the entire human population. This necessitates the search for new therapeutic options for treating these conditions and the improvement of existing treatment regimens. This review discusses both the concepts of “diabetes” and obesity, existing treatment schemes, and a new class of antidiabetic drugs—glucose-dependent insulintropic peptide receptor agonists and glucagon-like peptide-1, as well as its main representative—tirzepatide. The review presents the history of development, justification of the mechanism of action, and existing clinical studies on tirzepatide, a key representative of this emerging class of drugs. This medication has demonstrated a statistically significant reduction in glycated hemoglobin in patients with diabetes and weight loss in patients with obesity and/or diabetes compared to several classes of antidiabetic drugs. However, it should be noted that adverse reactions in clinical studies were more frequent in the tirzepatide group, especially at high doses, highlighting the need for an individualized approach when prescribing this medication. Additionally, comparisons were made only with insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists, indicating the limited clinical significance of these studies. The introduction of tirzepatide into clinical practice may potentially reduce obesity levels and help control the progression of diabetes in many patients, thereby decreasing complications and mortality associated with these conditions.

Key words: diabetes; glycated hemoglobin; glucagon-like peptide-1; glucose-dependent insulintropic peptide; tirzepatide.

For citation: Islamova A.I., Sabirova A.R., Batyrshina E.R., Muzafarova G.N., Khabibullina L.H., Kiraeva A.E., Pyatyshina A.V., Arslanova E.F., Vinnikova A.A., Pisarev A.A., Nabiullina A.F., Gimazieva A.I., Kuznetsov K.O. New class of drugs for the treatment of diabetes mellitus. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):499–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-499-509>

For correspondence: Kirill O. Kuznetsov — e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

В современном мире, в особенности в развитых странах, одними из наиболее актуальных проблем являются сахарный диабет (СД) 2-го типа и ожирение. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в связи с ростом заболеваемости объявила их эпидемиями [1]. Широкая распространенность данных явлений обусловлена неправильным питанием и повсеместным снижением физической активности. По последним оценкам, в 2017 г. в мире насчитывалось около 425 млн человек с СД, и ожидается, что к 2045 г. их число возрастет до 629 млн, а предполагаемые расходы здравоохранения составят 850 млрд долларов США в год [2, 3]. В Российской Федерации также наблюдается крайне высокая распространенность СД. Так, общая численность пациентов, состоящих на диспансерном учете, на начало 2021 г. составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них: СД 1-го типа — 265,4 тыс. (5,5%), СД 2-го типа — 4,43 млн (92,5%), другие типы СД — 99,3 тыс. (2,0%) [4]. По оценкам на 2015 г. количество людей с избыточным весом составляло 1,9 млрд человек, а с ожирением — 609 млн, что в общей сложности составляет примерно 39% населения мира [5]. Столь тревожные данные заставляют исследователей по всему миру искать новые подходы в лечении данных заболеваний. По состоянию на 2021 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA) для лечения СД 2-го типа одобрено почти 60 лекарств, а в стадии клинических испытаний находятся около 100 препаратов [6].

Одним из новых препаратов, показывающих достаточно убедительные результаты в клинических исследованиях, является тирзепатид (LY3298176, Mounjaro™, Eli Lilly), на данный момент не зарегистрированный на территории РФ. Это представитель нового класса препаратов, двойных агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), так называемых «твинкретинов». Тирзепатид одновременно является агонистом рецепторов ГПП-1 и ГИП. Планируется применять тирзепатид для лечения СД 2-го типа, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД 2-типа, сердечной недостаточности (СН), неалкогольного стеатогепатита, синдрома обструктивного апноэ сна и для снижения смертности/заболеваемости при ожирении [7]. Совсем недавно FDA одобрило использование данного препарата для лечения как ожирения, так и СД 2-го типа [7].

«Твинкретины» являются чрезвычайно привлекательными с терапевтической точки зрения агентами с двойным механизмом действия для лечения диабета и ожирения — состояний, которые напрямую связаны с развитием ССЗ, являющихся основной причиной инвалидности и смертности во всем мире [9].

Целью данного обзора явилось предоставление актуальной информации по вопросам лечения СД 2-го типа, а также обсуждение нового класса антидиабетических препаратов — двойных агонистов рецепторов ГПП-1 и ГИП, а также одного из представителей данного класса — тирзепатида. Для поиска опубликован-

ных исследований авторами были использованы базы данных: Pubmed, Web of Science и Scopus. Поиск производился во временном интервале с даты создания соответствующей базы данных до ноября 2022 г. Использовались поисковые термины: «type 2 diabetes», «obesity», «antidiabetic drugs», «glucose-dependent insulintropic peptid», «glucagon-like peptide-1», «tirzepatide», включая соответствующие синонимы и связанные с ними термины для каждого слова.

Развитие новых классов антидиабетических препаратов

За последние 17 лет появилось несколько новых классов лекарственных средств для лечения СД2: агонисты ГПП-1 (экзенатид был первым препаратом из данной группы, одобренным FDA в 2005 г.), ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, первый ингибитор ДПП-4, одобренный в 2006 г.) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) (канаглифлозин и дапаглифлозин в 2012 и 2013 гг., соответственно) [10, 11]. Первый представитель нового класса двойных агонистов рецепторов ГИП и ГПП-1, тирзепатид, был одобрен для применения FDA в 2022 г. [7].

Двойные агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП

История развития класса препаратов. История исследования двойных агонистов началась в 2009 г. — тогда была опубликована статья о разработке новых пептидов, способных оказывать агонистическое действие как на рецепторы ГПП-1, так и на рецепторы глюкагона. Обоснованием такого подхода являлось то, что в таком случае сочетание эффектов насыщения, связанных с ГПП-1, и возможного усиления расхода энергии вследствие введения глюкагона приведет к быстрому снижению веса [12]. Эффективность данного подхода была продемонстрирована на мышах с алиментарным ожирением, которая варьировалась в зависимости от преобладания эффекта в отношении рецептора ГПП-1 или рецептора глюкагона. Важной вехой также являлось появление процесса многократной химической очистки, которая позволяла модифицировать аминокислотную последовательность, создавая таким образом молекулы с агонизмом к множеству рецепторов [13]. Следующей стадией такого подхода стало создание двойных агонистов ГПП-1 и ГИП, так как еще в 1993 г. было показано, что у здоровых добровольцев инфузии аналогов ГПП-1 и ГИП оказывали синергическое действие на стимуляцию секреции инсулина [14].

Обоснование применения нового класса сахароснижающих препаратов. ГПП-1 и ГИП вместе ответственны за значительную долю инкретинового эффекта [15]. Как рецептор ГПП-1, так и рецептор ГИП экспрессируются на β -клетках поджелудочной железы. Их активация даже при умеренном повышении уровня глюкозы в крови значительно стимулирует секрецию инсулина [16]. Кроме того, ГПП-1 и ГИП имеют высокое сходство аминокислотной последовательности в N-концевой части пептида. Они связываются с высокоселективными спе-

цифическими рецепторами, ГПП-1 имеет крайне низкое сродство к рецептору ГИП и наоборот [17].

Все это привело к тому, что были начаты исследования нового класса препаратов, двойных агонистов ГПП-1 и ГИП, которые особенно интересны с точки зрения терапевтической тактики тем, что способны оказывать наиболее выраженное влияние у людей с СД 2-го типа и ожирением. Изначально возможная эффективность данного класса препаратов была установлена в исследованиях на мышах. Было показано, что введение агониста рецептора ГПП-1 вместе с агонистом рецептора ГИП мышам с ожирением усиливало наблюдаемое снижение веса, связанное с действием ГПП-1. Исходя из данных результатов, были синтезированы молекулы с двойным механизмом действия. Данные молекулы демонстрировали схожий синергизм в снижении жировой массы у грызунов с ожирением, тогда как селективный агонист ГИП продемонстрировал незначительную эффективность в снижении веса. Кроме того, было продемонстрировано снижение уровня HbA1c и количества принимаемой пищи. В дальнейшем данный класс молекул демонстрировал эффективность у грызунов, приматов и людей. Кроме того, не были отмечены побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, типичные для селективных агонистов ГПП-1 [18, 19]. В другом исследовании у мышей с алиментарным ожирением использование агониста ГИП усиливало индуцированное ГПП-1

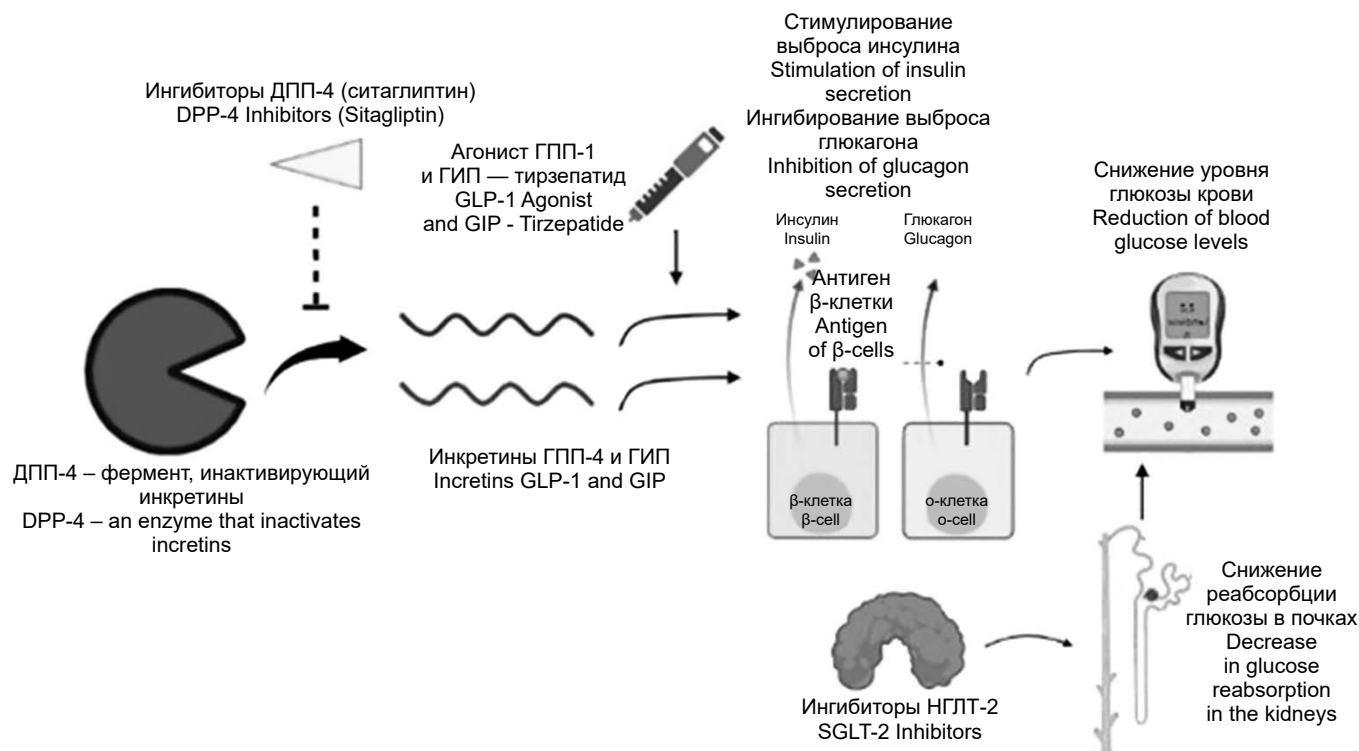
снижение массы тела и улучшало уровень гликемического контроля. Было отмечено улучшение липидного метаболизма, а также увеличение массы β -клеток у мышей с алиментарным ожирением и диабетом [20].

Однако необходимо отметить, что существует мнение, согласно которому двойные агонисты действуют в основном за счет выраженной активации ГПП-1, а вклад, вносимый ГПП-1 и ГИП по отдельности, установить затруднительно [21].

Кроме того, на данный момент проводятся доклинические исследования тройных агонистов рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона, где демонстрируется высокий потенциал данного класса препаратов в снижении веса [22].

Тирзепатид

Наиболее перспективным среди всех двойных агонистов ГПП-1 и ГИП, изученных на доклинических стадиях, можно считать тирзепатид [23]. Кроме того, это единственный представитель данного класса препаратов, в достаточной степени изученный в клинических исследованиях. Данный лекарственный препарат представляет собой аналог человеческого глюкозозависимого инсулиногенного полипептида и состоит из линейного пептида, включающего 39 аминокислот, конъюгированного с двухосновной жирной кислотой. Тирзепатид связывается с рецепторами ГИП и ГПП-1 с высокой аффинностью и демонстрирует свой агонизм к ним как



Механизм действия ингибиторов ДПП-4, агонистов рецепторов ГПП-1, тирзепатида:

ДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; ГИП — глюкозозависимый инсулиногенный пептид; НГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Mechanism of action of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, tirzepatide:

DPP-4 — dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, GLP-1 — glucagon-like peptide-1, GIP — glucose-dependent insulinotropic peptide; SGLT-2 — sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

in vitro, так и *in vivo*. Это обуславливает более выраженный эффект, чем у агонистов ГПП-1 (рис. 1). Кроме того, потребность в двойных агонистах возникает в связи с тем, что не у всех людей агонисты ГПП-1 позволяют достичь желаемого уровня снижения веса [24]. У мышей с ожирением, обусловленным избыточным потреблением пищи, тирзепатид снижал потребление пищи и массу тела, при этом увеличивая энергозатраты, что также может способствовать снижению массы тела [25].

Доказательство ключевой роли инкретинов (ГПП-1 и ГИП) в нормализации метаболических расстройств было обнаружено у пациентов и после бариатрических операций, что свидетельствует о важности данных молекул в предотвращении развития ожирения [26].

Фармакокинетика тирзепатида. После подкожного введения тирзепатида время достижения максимальной концентрации в плазме (C_{max}) составляет от 8 до 72 ч, при этом биодоступность составляет 80%. Устойчивая концентрация в плазме крови достигается после четырех введений один раз в неделю. 99% тирзепатида связывается с альбумином плазмы, средний период полувыведения составляет ≈ 5 дней, что позволяет принимать препарат один раз в неделю. Возраст, пол, этническая принадлежность, масса тела и нарушение функции почек или печени не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику тирзепатида.

Тирзепатид метаболизируется путем амидного гидролиза и последующего протеолиза пептидной цепи, а также β -окисления двухосновной жирной кислоты. При этом метаболиты в основном выводятся с мочой и фекалиями, неизмененный тирзепатид там не обнаруживается. Некоторые исследования *in vitro* показывают, что тирзепатид обладает низким потенциалом к ингибированию или индуцированию ферментов системы цитохрома, а также к ингибированию переносчиков лекарственных средств. Поскольку тирзепатид снижает скорость опорожнения желудка, он потенциально может уменьшить абсорбцию применяемых одновременно с ним пероральных лекарств; этот эффект наиболее выражен после первой дозы и уменьшается при приеме последующих доз [27].

Стоит отметить, что помимо своих прямых показаний тирзепатид также может потенциально применяться в лечении СД 2-го типа и для контроля веса при синдроме поликистоза яичников (СПКЯ). Однако данный препарат будет противопоказан при беременности и кормлении грудью вследствие наличия тератогенного эффекта. Также отсутствуют данные о применении тирзепатида у подростков с СПКЯ [28].

Клинические исследования тирзепатида. Двойной агонист рецепторов ГПП-1 и ГИП прошел определенные клинические исследования как II, так и III фазы.

В клинических исследованиях SURPASS фазы III (1–6, CVOT, J-mono, J-combo и AP-combo) тирзепатид используется в различных ситуациях в комбинации с лекарственными средствами разных групп (метформин, глифлозины, препараты сульфонилмочевины, препараты инсулина) [11]. Во всех исследованиях SURPASS первич-

ной конечной точкой является среднее изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем к 40–52-й неделе, а вторичными конечными точками являются среднее снижение массы тела по сравнению с исходным уровнем к 40–52-й неделе, среднее снижение уровня глюкозы натощак, а также процент пациентов, достигших целевых показателей HbA1c и липидограммы [51].

Тирзепатид, применяемый один раз в неделю подкожно, также исследуется в 3-й фазе группы клинических испытаний SURMOUNT (1–4, J, CN, OSA) [40–46] у людей с ожирением. Основной целью данных исследований являлось определение метаболического влияния препарата, а также долгосрочных эффектов при совместном применении с другими подходами, такими как низкокалорийная диета или повышенная физическая активность у людей с ожирением и/или СД 2-го типа при наличии других сопутствующих заболеваний.

На данный момент опубликованы только результаты исследования SURMOUNT-1 [40]. Результаты остальных исследований группы SURMOUNT пока не опубликованы.

Эффекты применения тирзепатида. Снижение уровня гликозилированного гемоглобина. Тирзепатид показал достаточно хороший уровень гликемического контроля во второй фазе клинических исследований. В исследовании Frias 2018 приняло участие 318 пациентов, случайным образом распределенных на шесть групп, в которых участники принимали 1, 5, 10, или 15 мг тирзепатида еженедельно, 1,5 мг дулаглутида или плацебо в течение 25 нед. Первичной конечной точкой являлось изменение HbA1c. В группе тирзепатида наблюдалось снижение на 0,7, 1,6, 2,0 и 2,4% для доз в 1, 5, 10 и 15 мг соответственно. Данные изменения были статистически значимыми по сравнению с плацебо, в группе которого наблюдалось повышение на 0,1%. В группе дулаглутида наблюдалось снижение HbA1c на 1,1%. Таким образом, в группе тирзепатида наблюдалось дозозависимое снижение уровня HbA1c [49]. В другом исследовании, в котором были рандомизированы 111 пациентов, также оценивался уровень гликозилированного гемоглобина. На 12-й неделе абсолютное изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем было значимо больше в группах лечения тирзепатидом по сравнению с плацебо. В группе тирзепатида наблюдалось снижение на 1,7, 2,0 и 1,8% для доз в 12, 15, 15 мг (разные режимы эскалации) соответственно ($p < 0,001$). В группе плацебо наблюдалось увеличение HbA1c на 0,2% [48]. В исследовании SURPASS-1 [29], в котором приняли участие 478 пациентов, все три дозы тирзепатида (5, 10 и 15 мг), сравнивавшиеся с плацебо, продемонстрировали как статистически, так и клинически значимое снижение HbA1c и массы тела (5 мг — снижение на 1,87%, 10 мг — на 1,89%, 15 мг — на 2,07%) [29]. В исследовании SURPASS-2 [30] приняло участие 1879 пациентов, которые были поделены на четыре равные группы, получавшие 5, 10, 15 мг тирзепатида один раз в неделю подкожно или семаглутид в дозе 1 мг. Помимо этого, все пациенты также получали метформин. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA1c от исходного уровня к 40-й неделе, которое

Клинические исследования тирзепатида

Clinical Studies of Tirzepatide

Группы сравнения Comparison Groups	Показания к назначению Indications for Use	Фаза Phase	Текущее состояние Current Status	Место проведения Location	Идентификатор Identifier	Ссылки на исследования (или номер протокола клинического исследования) Study Referen- ces (or Clinical Trial Protocol Number)
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT03954834 (SURPASS-1)	[29]
Тирзепатид, семаглутид Tirzepatide, semaglutide	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT03987919 (SURPASS-2)	[30]
Тирзепатид, инсулин деглудек Tirzepatide, insulin degludec	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT03882970 (SURPASS-3)	[31]
Тирзепатид, инсулин гларгин Tirzepatide, insulin glargine	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT03730662 (SURPASS-4)	[32]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT04039503 (SURPASS-5)	[33]
Тирзепатид, инсулин лизпро, инсулин гларгин Tirzepatide, insulin lispro, insulin glargine	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Ведется на данный момент Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04537923 (SURPASS-6)	[34]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Ведется набор пациентов Patient Recruitment Ongoing	Международное исследование International Study	NCT05260021 (SURPASS- PEDS)	[35]
Тирзепатид, инсулин гларгин Tirzepatide, insulin glargine	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT04093752 (SURPASS-AP- Combo)	[36]
Тирзепатид, дулаглутид Tirzepatide, dulaglutide	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Япония Japan	NCT03861052 (SURPASS J-mono)	[37]
Тирзепатид, другие гипогликемические средства (препараты сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, глиниды, ингибиторы НГЛТ-2) Tirzepatide, other hypogly- cemic agents (sulfonylureas, biguanides, alpha-glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, meglitinides, SGLT-2 inhibitors)	Type 2 DM	III	Завершено Completed	Япония Japan	NCT03861039 (SURPASS J-combo)	[38]
Тирзепатид, дулаглутид Tirzepatide, dulaglutide	СД 2-го типа, ССЗ Type 2 DM, CVD	III	Ведется набор пациентов Patient Recruitment Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04255433 (SURPASS- CVOT)	[39]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT04184622 (SURMOUNT-1)	[40]

Окончание таблицы. End of the Table

Группы сравнения Comparison Groups	Показания к назначению Indications for Use	Фаза Phase	Текущее состояние Current Status	Место проведения Location	Идентификатор Identifier	Ссылки на исследования (или номер протокола клинического исследования) Study Referen- ces (or Clinical Trial Protocol Number)
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Ведется на данный момент Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04657003 (SURMOUNT-2)	[41]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Ведется на данный момент Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04657016 (SURMOUNT-3)	[42]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Ведется на данный момент Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04660643 (SURMOUNT-4)	[43]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Ведется на данный момент Ongoing	Китай China	NCT05024032 (SURMOUNT- CN)	[44]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Ведется на данный момент Ongoing	Япония Japan	NCT04844918 (SURMOUNT-J)	[45]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Синдром обструктивного апноэ сна, ожирение Obstructive sleep apnea syndrome, obesity	III	Ведется набор пациентов Patient Recruitment Ongoing	Международное исследование International Study	NCT05412004 (SURMOUNT- OSA)	[46]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Сердечная недостаточность, ожирение Cardiac failure, obesity	III	Ведется набор пациентов Patient Recruitment Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04847557 (SUMMIT)	[47]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	СД 2-го типа Type 2 DM	II	Завершено Completed	США USA	NCT03311724	[48]
Тирзепатид, дулаглутид Tirzepatide, dulaglutide	СД 2-го типа Type 2 DM	II	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT03131687	[49]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Неалкогольный стеатогепатит NASH (nonal- coholic steato- hepatitis)	II	Ведется набор пациентов Patient Recruitment Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04166773 (SYNERGY- NASH)	[50]

Примечание: СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Note: DM — diabetes mellitus, CVD — cardiovascular diseases.

при применении тирзепатида в дозе 5, 10 и 15 составило –2,01, –2,24 и –2,30% соответственно по сравнению с –1,86% при применении семаглутида. В SURPASS-3, в котором приняли участие 1444 пациента, проводилось сравнение 5, 10 и 15 мг тирзепатида, вводимого подкожно, с инсулином деглудек. Среднее снижение уровня

HbA1c в группе составило 1,93, 2,20 и 2,37% в группах тирзепатида по 5, 10 и 15 мг, соответственно. В группе инсулина снижение составило 1,34% [31]. В исследовании SURPASS-4 [32] также проводилось сравнение тирзепатида в дозировках 5, 10 и 15 мг с инсулином гларгин у пациентов, не достигнувших адекватного контро-

ля при применении пероральных гипогликемических средств. Участие в исследовании приняли 2002 пациента. Все три дозировки показали статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина. Для 5 мг — 2,24%, 10 мг — 2,43%, 15 мг — 2,58%. Для инсулина данный показатель составил 1,44%. В SURPASS-5 [33] для всех трех доз тирзепатида также наблюдалось значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с плацебо, применяемых совместно с инсулином гларгин. Изменение уровня HbA1c от исходного уровня к 40-й неделе, которое при применении тирзепатида в дозе 5, 10 и 15 мг составило –2,23%, –2,59% и –2,59% соответственно по сравнению с –0,93 при применении плацебо [33].

Достижение целевого уровня гликированного гемоглобина. В исследованиях тирзепатида также была изучена доля пациентов, достигающих целевого уровня HbA1c. Во всех исследованиях, где данный показатель оценивается, конечной точкой является 7% — целевое значение HbA1c, рекомендуемого в Согласованном алгоритме ADA/EASD на основании практичности и снижения риска развития осложнений для пациентов с СД [52, 53]. Также оценивалось достижение уровней 6,5% и 5,7%. В исследовании Frias 2018 33–90% пациентов, получавших тирзепатид, достигли целевого уровня HbA1c менее 7,0% (по сравнению с 52% в группе дулаглутида, 12% в группе плацебо), а 15–82% достигли целевого уровня HbA1c менее 6,5% (по сравнению с 39% в группе дулаглутида, 2% в группе плацебо) [49].

В исследовании SURPASS-1 [29] все три дозы тирзепатида (5, 10 и 15 мг) продемонстрировали статистически значимое достижение целевого уровня гликированного гемоглобина. До 92% пациентов, принимавших тирзепатид, достигли уровня HbA1c менее 7%, а до 52% достигли уровня HbA1c менее 5,7%.

В SURPASS-2 также было показано статистически значимое преимущество тирзепатида. 82–86% (в зависимости от дозировки) пациентов, получавших тирзепатид, достигли уровня гликированного гемоглобина менее 7,0%, в отличие от 79% в группе семаглутида. 69–80% пациентов, получавших тирзепатид, и 64% получавших семаглутид, достигли значения HbA1c менее 6,5%. Значения менее 5,7% достигли 27–46% в группе тирзепатида и 19% в группе семаглутида [30].

Исследование SURPASS-3 продемонстрировало [31], что все три дозы тирзепатида (5, 10, 15 мг) обеспечивали значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем по сравнению с инсулином деглудек. 82–93% пациентов, принимавших тирзепатид, достигли уровня HbA1c менее 7%, менее 6,5% — 71–85%, менее 5,7% — 26–48%. В то время как для инсулина данные показатели составили 61, 44 и 5% соответственно.

В SURPASS-4 [32] также было показано статистически значимое увеличение доли пациентов, достигших целевых уровней HbA1c в сравнении с инсулином гларгин. 81–91% пациентов, принимавших тирзепатид, достигли уровня HbA1c менее 7%, менее 6,5% — 66–81%, менее 5,7% — 23–43%. В группе эти показатели были равны 51%, 32% и 3% соответственно.

В SURPASS-5 [33] 85–90% пациентов, принимавших тирзепатид, достигли уровня HbA1c менее 7%, в то время как для плацебо показатель составил 34%.

Уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак. Применение тирзепатида также значительно снижает уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак. В исследовании Frias 2018 снижение уровня глюкозы в плазме натощак составляло от 0,4 до 3,4 ммоль/л для LY3298176 (1,2 ммоль/л для дулаглутида в дозировке 1,5 мг, в группе плацебо он, наоборот, повысился 0,9 ммоль/л) [49]. Среднее снижение уровня глюкозы натощак по сравнению с плацебо составило 2,69 ммоль/л для группы, в которой осуществлялся прием 12 мг, 3,22 и 3,44 ммоль/л для двух режимов эскалации с достижением 15 мг ($p < 0,001$) [48].

В исследовании SURPASS-1 также наблюдалось значимое снижение уровня глюкозы. В среднем для 5 мг тирзепатида он составил 2,42 ммоль/л, для 10 мг — 2,55 ммоль/л, для 15 мг — 2,73 ммоль/л. В группе плацебо он повысился на 0,72 ммоль/л [29]. В исследовании SURPASS-2 было отмечено статистически значимое снижение уровня глюкозы натощак по сравнению с семаглутидом. В среднем для 5 мг тирзепатида он составил 3,11 ммоль/л, для 10 мг — 3,42 ммоль/л, для 15 мг — 3,52 ммоль/л. В группе семаглутида он снизился на 2,70 ммоль/л [29]. Исследование SURPASS-3 показало [31], что тирзепатид и инсулин деглудек одинаково снижают уровень глюкозы плазмы крови натощак через 52 недели. В группе 5 мг тирзепатида снижение составило 2,68 ммоль/л, 10 мг — 3,04 ммоль/л, 15 мг — 3,29 ммоль/л, при назначении инсулина — 3,09 ммоль/л. В отношении снижения уровня глюкозы натощак в SURPASS-4 [32] статистически значимая разница с инсулином гларгин была достигнута только в группе тирзепатида в дозировке 15 мг — 3,29 ммоль/л, в то время как для инсулина данный показатель составил 2,84 ммоль/л. В SURPASS-5 [33] также было доказано статистически значимое преимущество тирзепатида. В группе 5 мг снижение составило 3,41 ммоль/л, 10 мг — 3,77 ммоль/л, 15 мг — 3,76 ммоль/л, а для плацебо — 2,16 ммоль/л.

Снижение массы тела. У пациентов, применявших тирзепатид, в клинических исследованиях отмечалось значимое снижение массы тела. В исследовании Frias 2018 II фазы наблюдалось дозозависимое снижение массы тела пациентов в группе тирзепатида на 0,4, 2,7 и 0,9–11,3 кг при применении плацебо, дулаглутида и тирзепатида соответственно [49]. В другом исследовании также наблюдалось статистически значимое среднее снижение массы тела по сравнению с плацебо и составило 4,8 кг (прием 12 мг тирзепатида), 5,0 кг и 5,2 кг (2 режима эскалации с приемом 15 мг) [48]. В SURPASS-1 к 40 неделе снижение массы тела в среднем составило 7,0 кг для группы, принимавшей по 5 мг тирзепатида, 7,8 кг — 10 мг тирзепатида и 9,5 кг — 15 мг тирзепатида. В группе плацебо снижение составило 0,7 кг [29].

В исследовании SURPASS-2 [30] среднее снижение массы тела к 40 неделям при приеме тирзепатида в дозах 5, 10 и 15 мг составило 7,6 кг, 9,3 кг и 11,2 кг соот-

ветственно по сравнению с 5,7 кг при приеме семаглутида [30]. SURPASS-3 [31] показало, что среднее снижение массы тела к 52-й неделе для тирзепатида в дозировке 5 мг составило 7,5 кг, 10 мг — 10,7, 15 мг — 12,9 кг. При этом в группе инсулина деглудек масса в среднем увеличилась на 2,3 кг. В SURPASS-4 [32] также было показано значительное снижение веса у пациентов, принимавших тирзепатид. При приеме в дозировке 5 мг снижение составило 7,1 кг, 10 мг — 9,5 кг, а 15 мг — 11,7. В группе инсулина в среднем масса тела увеличилась на 1,9 кг. В SURPASS-5 [33] среднее снижение массы тела по сравнению с исходным уровнем составило 5,4 кг при приеме 5 мг тирзепатида, 7,5 кг при приеме 10 мг тирзепатида, 8,8 кг при приеме 15 мг тирзепатида, а при приеме плацебо вес повысился на 1,6 кг.

В клиническом исследовании SURMOUNT-1 [40] участвовало 2539 пациентов с ИМТ более 30 или более 27 при наличии осложнений, связанных с избыточным весом (артериальная гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ). Участники были поделены на четыре равные группы, получавшие 5, 10, 15 тирзепатида один раз в неделю подкожно или плацебо. К 72-й неделе в группе тирзепатида снижение веса составило 16,1 кг при дозе 5 мг, 22,2 кг — при дозе 10 мг, 23,6 кг — при дозе 15 мг, а среднее снижение при приеме плацебо составило 2,4 кг.

Влияние на липидный профиль. В клинических исследованиях было отмечено противоречивое влияние тирзепатида на липидный профиль. В некоторых исследованиях было установлено, что тирзепатид положительно влияет на липидограмму пациентов, повышая уровень ЛПВП и снижая уровень ЛПОНП, ЛПНП, общего холестерина. В других же исследованиях различий в уровне липидов отмечено не было. В исследовании Frias 2018 не наблюдалось значимого влияния тирзепатида на липидный профиль. Изменения общего холестерина варьировали от повышения на 0,2 ммоль/л до снижения на 0,3 ммоль/л для тирзепатида. В группе плацебо он повышался на 0,3 ммоль/л, а в группе дулаглутида снижался на 0,2 ммоль/л. Также не наблюдалось значимого различия уровня ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов между группами тирзепатида и плацебо [49]. В SURPASS-2 через 40 нед. после начала исследования уровни ТГ и ЛПОНП в сыворотке были значимо ниже, а уровень ЛПВП был значимо выше у пациентов, получавших тирзепатид, по сравнению с теми, кто получал семаглутид. Уровни общего холестерина и ЛПНП значимо не различались [30]. В SURPASS-3 к 52-й неделе уровни ТГ и ЛПОНП в сыворотке также были значимо ниже, а уровень ЛПВП был выше у пациентов, получавших тирзепатид, по сравнению с теми, кто получал инсулин деглудек. При этом уровни общего холестерина и ЛПНП значимо не различались [31]. В SURPASS-4 [32] не наблюдалось статистически значимого различия в липидограмме между пациентами, получавшими тирзепатид и инсулин гларгин. В SURPASS-5 [28] статистически значимые различия наблюдались в уровне ЛПОНП, триглицеридов и общего холестерина, однако в уровне

ЛПВП различий не было. В SURMOUNT-1 к 72-й неделе уровни ТГ, ЛПОНП, ЛПНП в сыворотке были значимо ниже, а уровень ЛПВП был выше у пациентов, получавших тирзепатид, по сравнению с теми, кто получал плацебо [40].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Необходимо отметить, что только в SURPASS-4 проводилась оценка частоты возникновения четырех тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (*major adverse cardiovascular event*, MACE-4) при применении тирзепатида [32]. Их частота статистически значимо не различалась от таковой у пациентов, применявших инсулин гларгин.

Результаты метаанализов. Проведенные метаанализы также показали, что тирзепатид демонстрирует высокую эффективность в снижении уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и массы тела, однако авторы указывают на то, что необходимы дальнейшие исследования более высокого уровня для оценки долгосрочной эффективности и безопасности [54, 55].

Безопасность и переносимость тирзепатида. Поскольку тирзепатид является двойным агонистом ГПП-1 и ГИП, профиль побочных эффектов сравним с таковым у агонистов рецепторов ГПП-1 (например, дулаглутид). Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты были связаны с нарушением деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): тошнота, диарея и рвота были самыми распространенными нежелательными явлениями. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ составила 23,1% для 1 мг, 32,7% для 5 мг, 51% для 10 мг и 66% для 15 мг. Таким образом, можно заметить дозозависимое изменение частоты нежелательных реакций (для сравнения количество таких же побочных реакций составило 42,6% для дулаглутида и 9,8% для плацебо). Значительно более низкое сродство тирзепатида к рецептору ГПП-1 по сравнению с дулаглутидом или семаглутидом в некоторой степени может объяснить меньшую выраженность побочных эффектов со стороны ЖКТ. Имеющийся противорвотный эффект агонизма рецептора ГИП также может способствовать лучшей переносимости тирзепатида [56]. Вторым наиболее распространенным побочным эффектом было снижение аппетита, частота которого варьировала от 3,8% до 18,9% в группах, получавших тирзепатид. Частота прекращения приема препарата из-за нежелательных явлений была более статистически значимой при более высокой дозе тирзепатида (25% в группе 15 мг, 9,1% в группе 10 мг и 5,1% в группе 5 мг); частота прекращения приема дулаглутида составила 11,1% [49].

Что касается гипогликемии, то в обоих исследованиях фазы II частота гипогликемии была низкой и сопоставимой в разных группах лечения. В уже упоминавшемся 26-недельном исследовании распространенность гипогликемии составила 9,8 и 7,5% в группах 10 мг и 15 мг соответственно [49]. В 12-недельном исследовании о гипогликемии сообщили 6,9% пациентов в группе 12 мг, 17,9% в группе 15 мг [48]. Ни в одном из исследований не было сообщений о тяжелой гипогликемии.

Другие нежелательные явления включали панкреатит (два пациента в группе тирзепатида 5 мг), холецистит (один пациент в группе тирзепатида 10 мг и один в группе дулаглутида 15 мг), реакции в месте инъекции (2–8% в группах тирзепатида, 11,1% в группе дулаглутида и 3,9% в группе плацебо), гиперчувствительность и образование антител (3% в группе тирзепатида, в группе дулаглутида не было случаев) [65].

В инструкции препарата тирзепатида в США содержится предупреждение о риске развития С-клеточных опухолей щитовидной железы; тирзепатид противопоказан пациентам с данной опухолью в анамнезе, пациентам с семейной историей медуллярной карциномы щитовидной железы, а также пациентам с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2А [27].

Заключение

Сахарный диабет и ожирение продолжают быть одними из ключевых причин смертности во всем мире из-за связанных с ними осложнений, в особенности ССЗ. Новый класс препаратов, двойные агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП, является многообещающей опцией в лечении СД 2-го типа, в особенности у пациентов с выраженным ожирением. Во всех проведенных к данному моменту клинических исследованиях представителя данного класса, тирзепатида, продемонстрирована не меньшая или лучшая эффективность по сравнению с другими группами препаратов в отношении снижения Hb1Ac, уровня глюкозы плазмы натощак и массы тела. Стоит отметить, что в этих исследованиях твинкретин тирзепатид сравнивался лишь с агонистами ГПП-1 и инсулином, однако пока не было проведено сравнение с другими видами чаще применяемых оральных противодиабетических средств (бигуаниды, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиптины и т.д.), но данное преимущество в улучшении состояния пациентов и течения заболевания связано с более высоким риском развития побочных эффектов. Все это подчеркивает важность дальнейшего изучения этого нового класса препаратов, поиска новых терапевтических опций с иным механизмом действия и более благоприятным профилем побочных эффектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chobot A., Górowska-Kowolik K., Sokołowska M., Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2018;34(7):e3042. DOI: 10.1002/dmrr.3042
- Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;138:271–281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
- Forouhi N.G., Wareham N.J. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014;42(12):698–702. DOI: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01. 2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Diabetes Register data of 01.01.2021. *Saharnyj diabet*. 2021;24(3):204–221. (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM12759
- Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6–10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
- Dahlén A.D., Dashi G., Maslov I., et al. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Front Pharmacol.* 2022;12:807548. DOI: 10.3389/fphar.2021.807548
- Syed Y.Y. Tirzepatide: First Approval. *Drugs*. 2022;82(11):1213–1220. DOI: 10.1007/s40265-022-01746-8
- Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N. et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(3):205–216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
- Chow E., Chan J.C.N. The emerging role of incretins and twincretins. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022;18(2):73–74. DOI: 10.1038/s41574-021-00607-w
- Sattar N. Advances in the clinical management of type 2 diabetes: a brief history of the past 15 years and challenges for the future. *BMC Med.* 2019;17(1):46. DOI: 10.1186/s12916-019-1281-1
- 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 Ther.* 2021;12(1):143–157. DOI: 10.1007/s13300-020-00981-0
- Day J.W., Ottaway N., Patterson J.T. et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat. Chem. Biol.* 2009;5(10):749–757. DOI: 10.1038/nchembio.209
- Finan B., Clemmensen C., Müller T.D. Emerging opportunities for the treatment of metabolic diseases: Glucagon-like peptide-1 based multi-agonists. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;418(1):42–54. DOI: 10.1016/j.mce.2015.07.003
- Nauck M.A., Bartels E., Orskov C. et al. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993;76(4):912–917. DOI: 10.1210/jcem.76.4.8473405
- Gasbjerg L.S., Bergmann N.C., Stensen S. et al. Evaluation of the incretin effect in humans using GIP and GLP-1 receptor antagonists. *Peptides*. 2020;125:170183. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170183
- Nauck M.A., Meier J.J. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(1):5–21. DOI: 10.1111/dom.13129
- Gallwitz B., Witt M., Fölsch U.R., Creutzfeldt W., Schmidt W.E. Binding specificity and signal transduction of receptors for glucagon-like peptide-1(7-36) amide and gastric inhibitory polypeptide on RINm5F insulinoma cells. *J. Mol. Endocrinol.* 1993;10(3):259–268. DOI: 10.1677/jme.0.0100259
- Finan B., Ma T., Ottaway N. et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci. Transl. Med.* 2013;5(209):209ra151. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007218
- Harrison C. Obesity and diabetes: Two-for-one strike at incretins. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014;13(1):18–19. DOI: 10.1038/nrd4208
- Nørregaard P.K., Deryabina M.A., Tofteng Sh.P. et al. A novel GIP analogue, ZP4165, enhances glucagon-like peptide-1-induced body weight loss and improves glycaemic control in rodents. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(1):60–68. DOI: 10.1111/dom.13034
- Samms R.J., Coghlan M.P., Sloop K.W. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol. Metab.* 2020;31(6):410–421. DOI: 10.1016/j.tem.2020.02.006
- Knerr P.J., Mowery S.A., Douros J.D. et al. Next generation GLP-1/GIP/glucagon triple agonists normalize body weight in obese mice. *Mol. Metab.* 2022;63:101533. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101533
- Chavda V.P., Ajabiya J., Teli D., Bojarska J., Apostolopoulos V. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. *Molecules*. 2022;27(13):4315. DOI: 10.3390/molecules27134315
- Orme M.E., Nguyen H., Lu J.Y. et al. Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2017;10:111–122. Published 2017 Mar 29. DOI: 10.2147/DMSO.S116810

25. Coskun T., Sloop K.W., Loghin C. et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol. Metab.* 2018;18:3–14. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.09.009
26. Дружиллов М.А., Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А. Мультиагонисты “инкретиновой оси” как перспективный инструмент управления кардиометаболическим риском при синдроме висцерального ожирения. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(4):4755. [Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Y., Chumakova G.A. Multiagonists of the “incretin axis” as a promising tool for managing cardiometabolic risk in visceral obesity. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2022;27(4):4755. (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4755
27. fda.gov [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; MOUNJARO. MOUNJAROTM (tirzepatide) Injection, for subcutaneous use [updated 2022 May 13; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215866s000lbl.pdf
28. Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Елишева Е.А., Бейтуллаев А.М., Корянова К.Н. Основные направления и перспективы в терапии синдрома поликистоза яичников. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41(6):18–29. [Useinova A.N., Egorova E.A., Yelishcheva E.A., Beitullaev A.M., Koryanova K.N. The main directions and prospects in polycystic ovary syndrome treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2021;41(6):18–29. (In Russian)]. DOI: 10.18699/SSMJ20210602
29. Rosenstock J., Wysham C., Frias J.P. 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 [published correction appears in *Lancet.* 2021 Jul 17;398(10296):212]. *Lancet.* 2021;398(10295):143–155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6
30. Frias J.P., Davies M.J., Rosenstock J. et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(6):503–515. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519
31. 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):583–598. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4
32. Del Prato S., Kahn S.E., 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):1811–1824. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7
33. Dahl D., Onishi Y., Norwood P. et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(6):534–545. DOI: 10.1001/jama.2022.0078
34. National Library of Medicine (U.S.). (2020, October). A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Insulin Lispro (U100) in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) With or Without Metformin (SURPASS-6). Identifier NCT04537923. [updated 2021 Oct 19; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537923>
35. National Library of Medicine (U.S.). (2022, April). A Study to Evaluate Tirzepatide (LY3298176) in Pediatric and Adolescent Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin or Basal Insulin or Both (SURPASS-PEDS). Identifier NCT05260021. [updated 2022 Oct 20; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05260021>
36. National Library of Medicine (U.S.). (2019, December — 2021, November). A study of Tirzepatide (LY3298176) in participants with type 2 diabetes on metformin with or without sulfonylurea (surpass-AP-combo). Identifier NCT04093752. [updated 2021 Dec 14; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093752>
37. Inagaki N., Takeuchi M., Oura T. et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):623–633. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00188-7
38. Kadowaki T., Chin R., Ozeki A., Imaoka T., Ogawa Y. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):634–644. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00187-5
39. National Library of Medicine (U.S.). (2020, May — 2024, October). A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). Identifier NCT04255433. [updated 2022 Dec 12; cited 2022 Dec 21]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433>
40. Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(3):205–216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
41. National Library of Medicine (U.S.). (2021, March). A study of tirzepatide (ly3298176) in participants with type 2 diabetes who have obesity or are overweight (SURMOUNT-2). Identifier NCT04657003. [updated 2022 Apr 19; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657003>
42. National Library of Medicine (U.S.). (2021, March). A study of tirzepatide (ly3298176) in participants after a lifestyle weight loss program (SURMOUNT-3). Identifier NCT04657016. [updated 2022 Mar 23; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657016>
43. National Library of Medicine (U.S.). (2021, March). A study of tirzepatide (ly3298176) in participants with obesity or overweight for the maintenance of weight loss (SURMOUNT-4). Identifier NCT04660643. [updated 2022 Oct 6; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660643>
44. National Library of Medicine (U.S.). (2021, September). A study of tirzepatide (LY3298176) in chinese participants without type 2 diabetes who have obesity or overweight (SURMOUNT-CN). Identifier NCT05024032. [updated 2022 Oct 18; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05024032>
45. National Library of Medicine (U.S.). (2021, May). A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with obesity disease (SURMOUNT-J). Identifier NCT04844918. [updated 2022 Feb 7; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04844918>
46. National Library of Medicine (U.S.). (2022, June). Obstructive Sleep Apnea Master Protocol GPIF: A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obstructive Sleep Apnea (SURMOUNT-OSA). Identifier NCT05412004. [updated 2022 Oct 19; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05412004>
47. National Library of Medicine (U.S.). (2021, April). A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with heart failure with preserved ejection fraction and obesity (SUMMIT). Identifier NCT04847557. [updated 2022 Oct 20; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847557>
48. Frias J.P., Nauck M.A., Van J. et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22(6):938–946. DOI: 10.1111/dom.13979
49. Frias J.P., Nauck M.A., 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 randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10160):2180–2193. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32260-8
50. National Library of Medicine (U.S.). (2019, November). A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (SYNERGY-NASH). Identifier NCT04166773. [updated 2022 Oct 20; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166773>
51. Jung H.N., Jung C.H. The upcoming weekly tides (Semaglutide vs. Tirzepatide) against obesity: STEP or SURPASS? *J. Obes. Metab. Syndr.* 2022;31(1):28–36. DOI: 10.7570/jomes22012
52. Аметов А.С. Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. *PMЖ.* 2011;13:832. [Ametov A.S. The level of glycated hemoglobin as a significant marker of complete glycemic control and a predictor of late vascular complications of type 2 diabetes mellitus. *RMZH.* 2011;13:832. (In Russian)].
53. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B., Aroda V.R. et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(1):S83–S96. DOI: 10.2337/dc22-S006

54. Dutta D., Surana V., Singla R. et al. Efficacy and safety of novel twincretin tirzepatide a dual GIP and GLP-1 receptor agonist in the management of type-2 diabetes: A Cochrane meta-analysis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2021;25(6):475–489. DOI: 10.4103/ijem.ijem_423_21
55. Karagiannis T., Avgerinos I., Liakos A. et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2022;65(8):1251–1261. DOI: 10.1007/s00125-022-05715-4
56. Bhagavathula A.S., Vidyasagar K., Tesfaye W. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Phase II/III Trials. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(10):991. DOI: 10.3390/ph14100991

Поступила 11.10.2023

Принята в печать 29.11.2023

Информация об авторах

Исламова Аделя Ильдаровна — <https://orcid.org/0000-0003-4722-7707>
Сабирова Адилья Радиковна — <https://orcid.org/0000-0002-4201-4537>
Батыршина Эндже Ривалевна — <https://orcid.org/0000-0002-2892-5852>
Музафарова Гузалия Насимовна — <https://orcid.org/0000-0001-8140-9219>
Хабибуллина Лиана Халиловна — <https://orcid.org/0000-0001-9007-4115>; SPIN: 5411-2323
Кираева Аделина Эдуардовна — <https://orcid.org/0000-0001-6257-303X>

Пятышина Анастасия Валерьевна — <https://orcid.org/0000-0003-4690-3267>
Арсланова Эльвина Филисовна — <https://orcid.org/0000-0002-7764-7369>
Винникова Анастасия Алексеевна — <https://orcid.org/0000-0001-6257-2096>
Писарев Андрей Александрович — <https://orcid.org/0000-0003-2741-8565>
Набиуллина Амина Фаргатовна — <https://orcid.org/0000-0003-2115-9697>
Гимазиева Алсу Илдусовна — <https://orcid.org/0000-0002-5940-6369>
Кузнецов Кирилл Олегович — <https://orcid.org/0000-0002-2405-1801>; eLibrary SPIN: 3053-3773

Information about the authors

Adeliya I. Islamova — <https://orcid.org/0000-0003-4722-7707>
Adilya R. Sabirova — <https://orcid.org/0000-0002-4201-4537>
Endje R. Batyrshina — <https://orcid.org/0000-0002-2892-5852>
Guzaliya N. Muzafarova — <https://orcid.org/0000-0001-8140-9219>
Liana H. Khabibullina — <https://orcid.org/0000-0001-9007-4115>; SPIN: 5411-2323
Adelina E. Kiraeva — <https://orcid.org/0000-0001-6257-303X>
Anastasiya V. Pyatyshina — <https://orcid.org/0000-0003-4690-3267>
Elvina F. Arslanova — <https://orcid.org/0000-0002-7764-7369>
Anastasiya A. Vinnikova — <https://orcid.org/0000-0001-6257-2096>
Andrey A. Pisarev — <https://orcid.org/0000-0003-2741-8565>
Amina F. Nabiullina — <https://orcid.org/0000-0003-2115-9697>
Alsu I. Gimazieva — <https://orcid.org/0000-0002-5940-6369>
Kirill O. Kuznetsov — <https://orcid.org/0000-0002-2405-1801>; eLibrary SPIN: 3053-3773