

## Мультиагонисты “инкретиновой оси” как перспективный инструмент управления кардиометаболическим риском при синдроме висцерального ожирения

Дружилов М. А.<sup>1</sup>, Кузнецова Т. Ю.<sup>1</sup>, Чумакова Г. А.<sup>2,3</sup>

В настоящее время в мире отмечается рост распространенности ожирения, следствием чего становится увеличение частоты заболеваний, в этиопатогенезе которых оно выступает одним из лидирующих факторов, в первую очередь сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии, что ограничивает эффективность системы профилактических мероприятий и определяет необходимость внедрения более эффективных подходов. Доказательства ключевой роли пептидных гормонов кишечника (инкретинов) в нормализации веса тела и метаболических процессов после бариатрических вмешательств стали основанием для изучения фармакологических методов коррекции ожирения и ассоциированных осложнений, направленных на “инкретиновую ось”. Для достижения большей эффективности по сравнению с монотерапией агонистами глюкагоноподобного пептида первого типа (ГПП-1) проводятся исследования унимолекулярных мультиагонистов, разрабатываемых на основе агонистов рецепторов ГПП-1 и позволяющих оказывать фармакологическое действие на различные компоненты “инкретиновой оси” путем конкурентной активации многочисленных рецепторов, в первую очередь, рецепторов глюкозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагона. В данном обзоре анализируются результаты клинических исследований и обсуждаются перспективы внедрения мультиагонистов “инкретиновой оси” в клиническую практику ведения пациентов с синдромом висцерального ожирения.

**Ключевые слова:** синдром висцерального ожирения, кардиометаболический риск, глюкагоноподобный пептид первого типа, мультиагонисты.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; <sup>3</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

## Multiagonists of the “incretin axis” as a promising tool for managing cardiometabolic risk in visceral obesity

Druzhilov M. A.<sup>1</sup>, Kuznetsova T. Yu.<sup>1</sup>, Chumakova G. A.<sup>2,3</sup>

Currently, the world experiences an increase in obesity prevalence, resulting in an increase in the incidence of diseases in which it is one of the leading factors, primarily type 2 diabetes and cardiovascular disease. This limits the effectiveness of preventive measures and determines the need to introduce more effective approaches. Evidence of the key role of intestinal peptide hormones (incretins) in the normalization of body weight and metabolic processes after bariatric interventions became the basis for studying pharmacological methods for treating obesity and related complications aimed at the “incretin axis”. In order to achieve greater efficacy compared to monotherapy with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists, studies are performed on unimolecular multiagonists developing on the basis of GLP-1 agonists and effecting on various components of the “incretin axis” by competitive activation of numerous receptors, in first of all, receptors for glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon. This review analyzes the results of clinical trials and discusses the prospects for introduction of “incretin axis” multi-agonists for patients with visceral obesity syndrome.

**Keywords:** visceral obesity syndrome, cardiometabolic risk, glucagon-like peptide-1, multiagonists.

Дружилов М. А.\* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-2810-6531.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
drmark1982@mail.ru

ГИП — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид первого типа, ИМТ — индекс массы тела, КМР — кардиометаболический риск, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 02.11.2021

Рецензия получена 29.11.2021

Принята к публикации 11.12.2021



**Для цитирования:** Дружилов 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. doi:10.15829/1560-4071-2022-4755. EDN CBKLPА

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; <sup>2</sup>Altai State Medical University, Barnaul; <sup>3</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Druzhilov M. A.\* ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

\*Corresponding author: drmark1982@mail.ru

**Received:** 02.11.2021 **Revision Received:** 29.11.2021 **Accepted:** 11.12.2021

**For citation:** Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Chumakova G. A. Multiagonists of the “incretin axis” as a promising tool for managing cardiometabolic risk in visceral obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4755. doi:10.15829/1560-4071-2022-4755. EDN CBKLPА

## Ключевые моменты

- Рост распространенности ожирения и ассоциированных с ним состояний и заболеваний определяет необходимость внедрения более эффективных терапевтических подходов.
- Ключевая роль пептидных гормонов кишечника в нормализации веса тела и метаболических процессов определяет актуальность изучения фармакологических методов, направленных на “инкретиновую ось”.
- Результаты доклинических и клинических исследований демонстрируют значительный терапевтический потенциал унимолекулярных двойных и тройных мультиагонистов “инкретиновой оси”, одновременно активирующих рецепторы глюкагоноподобного пептида первого типа, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагона.

На протяжении последних десятилетий в подавляющем большинстве стран мира отмечается рост распространенности избыточного веса и ожирения [1], ключевыми драйверами которого являются паттерн питания, адаптированный к гедонистическим запросам, и снижение физической активности, лежащие в основе дисбаланса энергопотребления и энерготрат, а также генетические и эпигенетические факторы, определяющие восприимчивость к увеличению индекса массы тела (ИМТ) и развитию ассоциированных осложнений [2].

Следствием данного тренда, в свою очередь, становится рост распространенности состояний и заболеваний, в этиопатогенезе которых ожирение выступает одним из лидирующих факторов риска, в первую очередь сахарного диабета (СД) 2 типа и сердечно-сосудистой патологии [3]. В конечном результате существенным образом снижается эффективность всей системы профилактических мероприятий, что определяет необходимость внедрения более новых и эффективных подходов, направленных как на снижение в популяции доли лиц с избыточным весом и ожирением, так и на многофакторную коррекцию синдрома висцерального ожирения, являющегося основой формирования высокого кардио-метаболического риска (КМР) [4]. При этом внедрению в практическое здравоохранение какого-либо из методов терапевтического воздействия для данных пациентов должны предшествовать доказательства наличия положительного или, по меньшей мере, нейтрального влияния на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и показатели сердечно-сосудистой и общей смертности [5, 6].

## Key messages

- An increase in the prevalence of obesity and related conditions and diseases necessitates the introduction of more effective therapeutic approaches.
- The key role of intestinal peptide hormones in the normalization of body weight and metabolic processes rationalize studying pharmacological methods aimed at the “incretin axis”.
- The results of preclinical and clinical studies demonstrate the significant therapeutic potential of unimolecular dual and triple multiagonists of the “incretin axis”, simultaneously activating the receptors of glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon.

В арсенале имеющихся на сегодняшний день терапевтических стратегий в отношении пациентов с избыточным весом и ожирением базовые позиции продолжают занимать мероприятия по изменению образа жизни со смещением акцента на диетические паттерны с доказанным влиянием на факторы КМР, аэробные и силовые физические тренировки и увеличение кардиореспираторного фитнеса [6, 7]. Несмотря на ограниченную эффективность данных подходов ввиду низкой долгосрочной приверженности пациентов и контррегуляторных механизмов, препятствующих поддержанию отрицательного энергобаланса, был показан их благоприятный эффект в отношении снижения риска развития ССО и смерти [8].

С другой стороны, максимальным влиянием на КМР характеризуются различные варианты бариатрических вмешательств [9, 10], которые согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по сердечно-сосудистой профилактике 2021г должны рассматриваться у пациентов с ожирением и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском при отсутствии устойчивого снижения веса тела на фоне мероприятий по изменению образа жизни [7]. Однако инвазивный характер, различные послеоперационные осложнения, ограниченные возможности индивидуализации варианта вмешательства, отсутствие необходимого количества медицинских учреждений и соответствующих специалистов являются существенными препятствиями для широкого использования бариатрических операций в клинической практике при ведении пациентов с ожирением [11].

Вместе с тем, доказательства ключевой роли пептидных гормонов кишечника или инкретинов в нормализации метаболических процессов у лиц, под-

вергнутых бариатрическим вмешательствам [12], стали основанием для изучения фармакологических методов коррекции ожирения и ассоциированных осложнений, направленных на “инкретиновую ось” [13]. В настоящее время среди зарегистрированных в Российской Федерации препаратов с показанием “для лечения ожирения” лираглутид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа (ГПП-1), является препаратом выбора у пациентов с синдромом висцерального ожирения, особенно в случае наличия ассоциированных дизгликемических состояний, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Расширение показаний для лираглутида, первоначально одобренного для лечения пациентов с СД 2 типа, было основано на результатах многочисленных исследований, продемонстрировавших стойкое снижение ИМТ через ограничение поступления калорий посредством различных механизмов местного и центрального действия. Более того, была доказана способность препарата оказывать многофакторное влияние на структурно-функциональные характеристики висцеральной жировой ткани в абдоминальном и экстраабдоминальных висцеральных жировых депо, уровни адипоцитокинов и различные компоненты синдрома висцерального ожирения [14, 15].

Возможность управления сердечно-сосудистым риском и влияния на показатели сердечно-сосудистой и общей смертности с помощью агонистов рецепторов ГПП-1, продемонстрированная для пациентов с СД 2 типа [16], была частично доказана в отношении лираглутида для пациентов с ожирением без СД 2 типа [17] и продолжает анализироваться в исследованиях с семаглутидом [18, 19], на фоне терапии которым отмечается более выраженная динамика снижения веса [20].

При этом следует указать ряд ограничений фармакологической коррекции ожирения и ассоциированных осложнений с помощью агонистов рецепторов ГПП-1. К ним относятся, в частности, частые побочные эффекты в виде желудочно-кишечной диспепсии на фоне назначения более высоких доз препарата по сравнению с дозами, применяемыми для коррекции гипергликемии у пациентов с СД 2 типа, являющиеся причиной ее прекращения. Кроме того, развитие контррегуляторных механизмов, направленных на снижение энергозатрат организма, сопровождается снижением с течением времени эффективности данной терапии [21].

Для преодоления данных ограничений и достижения большей эффективности, сопоставимой с терапевтической эффективностью бариатрических вмешательств, в настоящее время проводятся доклинические и клинические исследования унимолекулярных мультиагонистов. Данные препараты разрабатываются на основе агонистов рецепторов ГПП-1

и позволяют оказывать фармакологическое действие на различные компоненты “инкретиновой оси” путем конкурентной активации многочисленных рецепторов, в первую очередь рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и глюкагона [13, 22].

В данном обзоре приводится анализ имеющихся на сегодняшний день результатов клинических исследований с мультиагонистами “инкретиновой оси” и обсуждаются перспективы их внедрения в клиническую практику ведения пациентов с синдромом висцерального ожирения.

### **Двойные агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП**

ГИП, состоящий из 42 аминокислотных остатков и секретируемый нейроэндокринными k-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки в ответ на поступление питательных веществ, стимулирует секрецию инсулина в большей степени по сравнению с ГПП-1, связываясь с соответствующими рецепторами  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, а также разнонаправленно влияет на секрецию глюкагона в зависимости от текущего уровня гликемии [23]. Несмотря на то, что в отдельных клинических исследованиях было отмечено нарушение инсулинотропного действия ГИП при высоких уровнях гипергликемии, одновременная активация рецепторов ГПП-1 и ГИП и в этом случае будет обладать большей способностью в отношении коррекции гипергликемических состояний, поскольку эффекты ГПП-1 создадут основу для осуществления нормогликемического влияния ГИП [24]. Среди других благоприятных эффектов ГИП отмечена способность подавления резорбции костной ткани, увеличения активности липопротеинлипазы [25], кроме того, не исключается аппетит-подавляющее действие ГИП посредством активации рецепторов нейронов гипоталамуса, доказанное в доклинических исследованиях на моделях лабораторных животных [26].

В настоящее время доступны для анализа результаты рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований с унимолекулярными двойными агонистами рецепторов ГПП-1 и ГИП NNC0090-2746 [27] и LY3298176 [28] у пациентов с СД 2 типа.

NNC0090-2746, характеризующийся сбалансированной активностью в отношении рецепторов ГПП-1 и ГИП, назначался ежедневно подкожно в дозе 1,8 мг на протяжении 12 нед. пациентам, не достигшим целевого уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) на фоне терапии метформином ( $n=73$ , 54,6% женщины, средний возраст 54,8 лет, средний уровень  $HbA_{1c}$  8,3%, средний ИМТ 33,0 кг/м<sup>2</sup>). В открытой контрольной группе ( $n=35$ ) пациенты получали лираглутид в дозе 1,8 мг в сут. На фоне терапии NNC0090-2746 по сравнению с плацебо отмеча-

лось снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 0,96% (0,56-1,36%,  $p < 0,001$ ) и веса тела на 1,67% (-3,43-0,09%,  $p = 0,06$ ), а также уровней общего холестерина и лептина крови, в среднем на 8% и 22%, соответственно ( $p < 0,05$ ). По сравнению с группой, получавшей лираглутид, степень снижения уровня HbA<sub>1c</sub> была аналогичной, а снижение веса тела более выраженным. В целом терапия NNC0090-2746 была безопасной и хорошо переносилась, а частота развития побочных эффектов не превышала таковую при назначении агониста рецепторов ГПП-1 [27]. Результаты вторичного анализа, проведенного в подгруппах в зависимости от величины исходного уровня HbA<sub>1c</sub>, показали наибольшую эффективность NNC0090-2746 у пациентов с величиной показателя  $< 8,5\%$ , в т.ч. в отношении снижения веса тела: 3,38% (1,0-5,76%) vs 0,27% (-2,83-2,29%) в подгруппе лиц с уровнем показателя  $\geq 8,5\%$  [27].

LY3298176 или тирзепатид, активность которого более выражена в отношении рецепторов ГИП, назначался еженедельно подкожно в различных дозах (1, 5, 10 и 15 мг) в течение 26 нед. ( $n = 316$ , 47% женщины, средний возраст 57 лет, средний уровень HbA<sub>1c</sub> 8,1%, средний ИМТ 32,6 кг/м<sup>2</sup>). В открытой контрольной группе пациенты получали дулаглутид в дозе 1,5 мг еженедельно. Степень снижения уровня HbA<sub>1c</sub> в основной группе была дозозависимой (1,06%, 1,73%, 1,89% и 1,94%), в группах плацебо и дулаглутида составила 0,06% и 1,21%, соответственно, при этом 33-90% пациентов на фоне терапии тирзепатидом, 52% пациентов на фоне терапии дулаглутидом и 12% пациентов в группе плацебо достигали целевого уровня HbA<sub>1c</sub>  $< 7,0\%$ . Снижение веса тела в основной группе носило также дозозависимый характер, в среднем 1,96 кг, 4,62 кг, 6,88 кг и 8,67 кг, соответственно, и было более выраженным по сравнению с группами, получавшими дулаглутид (2,7 кг) и плацебо (0,4 кг). Снижение веса на 5% от исходного отмечалось у 14-71% пациентов основной группы и у 22% пациентов на фоне терапии дулаглутидом. Кроме того, изменялся показатель окружности талии, уменьшаясь в основной группе на 2,1-10,2 см и на 2,5 см в группе открытого сравнения, что может косвенно свидетельствовать о редукции абдоминальной висцеральной жировой ткани. Частота побочных явлений в виде желудочно-кишечной диспепсии на фоне терапии тирзепатидом возрастала с увеличением дозы препарата (23,1%, 32,7%, 51,0%, 66,0%, соответственно) и в целом была сопоставимой с аналогичной в группе терапии дулаглутидом (42,6%) [28].

Результаты вторичного анализа данных продемонстрировали дозозависимую и достоверно большую по сравнению с дулаглутидом способность тирзепатида снижать уровни триглицеридов, аполипопротеина С-III и аполипопротеина В [29]. Кроме

того, на фоне терапии препаратом отмечена положительная динамика биомаркеров неалкогольного стеатогепатита и уровня адипонектина [30].

Анализируя данные двух вышеуказанных исследований, включивших сопоставимые по исходным характеристикам группы пациентов, можно сделать вывод о большей эффективности тирзепатида по сравнению с NNC0090-2746 в отношении снижения уровня HbA<sub>1c</sub> и веса тела, которая наблюдалась уже через 12 нед. терапии. Объяснением этому в первую очередь могут служить различия химической структуры, аффинности и баланса активности препаратов в отношении рецепторов ГПП-1 и ГИП [31].

Результаты исследования второй фазы послужили основанием для начала клинических программ с тирзепатидом третьей фазы у пациентов с СД 2 типа SURPASS и у пациентов с ожирением как с наличием, так и без СД 2 типа SURMOUNT [32].

В исследовании SURPASS-1 оценивались эффективность и безопасность тирзепатида, назначаемого пациентам с СД 2 типа в трех различных дозах (5 мг, 10 мг и 15 мг еженедельно подкожно на протяжении 40 нед.) в качестве монотерапии, по сравнению с плацебо ( $n = 478$ , средний возраст 54,1 лет, 48% женщины, средний уровень HbA<sub>1c</sub> 7,9%, средний ИМТ 31,9 кг/м<sup>2</sup>). Снижение уровня HbA<sub>1c</sub> было дозозависимым, в среднем на 1,87%, 1,89% и 2,07%, соответственно, по сравнению с плацебо (+0,04%,  $p < 0,00001$ ), снижение веса тела составило от 7,0 до 9,5 кг в группе активной терапии. Случаев тяжелой гипогликемии не было выявлено, а частота транзиторной желудочно-кишечной диспепсии соответствовала аналогичной при терапии агонистами рецепторов ГПП-1 [33].

В исследовании SURPASS-2 тирзепатид в тех же дозах сравнивался с агонистом рецепторов ГПП-1 семаглутидом в дозе 1 мг еженедельно в течение 40 нед. ( $n = 1879$ , средний возраст 56,6 лет, 53% женщины, средний уровень HbA<sub>1c</sub> 8,28%, средний ИМТ 34,2 кг/м<sup>2</sup>). Констатировано снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 2,01%, 2,24% и 2,30% в соответствии с дозой тирзепатида, на фоне терапии семаглутидом — на 1,86%. Тирзепатид в дозе 15 мг приводил к достоверно большему снижению уровня показателя по сравнению с агонистом рецепторов ГПП-1 (в среднем на 0,45%, 0,32-0,57%,  $p < 0,001$ ), а также к значительному большему снижению веса тела (в среднем на 5,5 кг, 4,6-6,4 кг,  $p < 0,001$ ). Отмечена тенденция в сторону большей отрицательной динамики уровней триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности на фоне терапии тирзепатидом. Частота серьезных нежелательных явлений в основной группе составила 5-7%, в группе контроля 3% [34].

В исследовании SURPASS-3 ( $n = 1437$ , средний уровень HbA<sub>1c</sub> 8,17%, средний ИМТ 33,6 кг/м<sup>2</sup>) тирзепатид, назначаемый в аналогичных дозах в течение

52 нед., превосходил терапию инсулином деглудеком в отношении редукции уровня  $HbA_{1c}$  и приводил к значительному дозозависимому снижению веса тела (на 7,51-12,9 кг), при значительно меньшей частоте развития гипогликемических состояний [35].

Продолжается исследование SURPASS-CVOT (NCT04255433, n=12500, предполагаемая дата окончания — октябрь 2024г), включившее пациентов с ожирением и СД 2 типа, с подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием, целью которого является оценка влияния тирзепатида по сравнению с дулаглутидом на частоту развития нефатальных инфаркта миокарда и инсульта головного мозга и сердечно-сосудистой смерти [32].

В клиническое исследование третьей фазы SURMOUNT-1 (NCT04184622) включены пациенты с ожирением или избыточным весом (ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>) в сочетании с каким-либо ассоциированным осложнением, без СД 2 типа (n=2400, предполагаемая дата окончания — май 2024г) с целью оценки динамики веса тела на фоне терапии тирзепатидом в различных дозах по сравнению с плацебо. Запланированы и другие исследования данной программы с общим числом пациентов 5811 человек (NCT04657003, NCT04657016, NCT04660643) [32].

#### **Двойные агонисты рецепторов ГПП-1 и глюкагона и тройные мультиагонисты “инкретиновой оси”**

Глюкагон, секретируемый  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы из проглюкагона, стимулирует липолиз триглицеридов в жировой ткани, катаболизм гликогена, процессы глюконеогенеза и кетогенеза в печени, проявляя таким образом контринсулярные эффекты, что с точки зрения классической физиологии должно препятствовать включению агонизма рецепторов глюкагона в терапевтические стратегии при ведении пациентов с синдромом висцерального ожирения и СД 2 типа, в частности [25]. Вместе с тем, как показали недавно проведенные исследования, глюкагон в патофизиологических условиях приобретает инсулинотропные эффекты, в т.ч. посредством активации рецепторов ГПП-1, способствует увеличению энерготрат и подавлению аппетита, оказывает влияние на метаболические процессы путем индукции экспрессии гепатоцитами рецептора фарнезоида X и фактора роста фибробластов 21-го типа, что открывает возможный терапевтический потенциал унимолекулярных двойных агонистов рецепторов ГПП-1 и глюкагона [36, 37].

В краткосрочном клиническом исследовании у пациентов с ожирением и СД 2 типа оксинтомодулин, естественный унимолекулярный агонист рецепторов ГПП-1 и глюкагона, приводил к улучшению секреции инсулина и снижению веса тела, однако короткий период его полувыведения вследствие бы-

строго почечного клиренса препятствовал его дальнейшему изучению [38].

На данный момент времени имеются результаты клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований второй фазы у пациентов с ожирением и СД 2 типа с различными двойными агонистами рецепторов ГПП-1 и глюкагона, отличающимися балансом аффинности.

MEDI0382 или котадутид, активность которого сбалансирована в одинаковой степени в отношении активации рецепторов ГПП-1 и глюкагона, назначаемый ежедневно подкожно в дозах 100-200 мкг в течение 41 сут., значительно улучшал гликемический профиль, в первую очередь, уровни постпрандиальной гликемии, и приводил к снижению веса в среднем на 3,84 кг vs -1,7 кг в группе плацебо (p=0,0008) при сопоставимой частоте развития побочных явлений с агонистом рецепторов ГПП-1 [39]. Аналогичные результаты получены в других клинических исследованиях второй фазы с котадутидом, назначаемым в течение 7 нед. в дозах от 50-100 мкг до 300 мкг в сут. [40, 41]. Кроме того, котадутид изучается у пациентов с СД 2 типа и неалкогольным стеатогепатитом. В клиническом исследовании второй фазы (n=834, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, уровень  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$  на фоне терапии метформином, длительность наблюдения 54 нед.) котадутид в дозах 100-300 мкг в сут. сравнивался с плацебо и лираглутидом в дозе 1,8 мг в сут. Отмечено значимое снижение уровней аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, n-терминального пропептида коллагена III типа, показателей липидного спектра крови, индекса фиброза печени FIB-4 при назначении котадутида в дозе 300 мкг в сут. и отсутствие достоверных изменений показателей на фоне терапии лираглутидом при сопоставимом снижении веса тела и уровня  $HbA_{1c}$  [42].

Другой унимолекулярный агонист рецепторов ГПП-1 и глюкагона SAR425899, показавший в клиническом исследовании первой фазы у пациентов с ожирением и СД 2 типа способность снижать уровень  $HbA_{1c}$  и веса тела максимально на 0,59% и 5,46 кг, соответственно [43], в исследовании второй фазы (n=70, длительность 26 нед.) в дозах 0,12 мг, 0,16 мг и 0,20 мг ежедневно подкожно по сравнению с лираглутидом в дозе 1,8 мг продемонстрировал аналогичное влияние на постпрандиальную гликемию и более значимое улучшение функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [44].

Результаты доклинических и клинических исследований с двойными агонистами стали основанием для разработки унимолекулярных тройных агонистов “инкретиновой оси”, способных одновременно проявлять фармакологическое действие в отношении рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона (рис. 1)

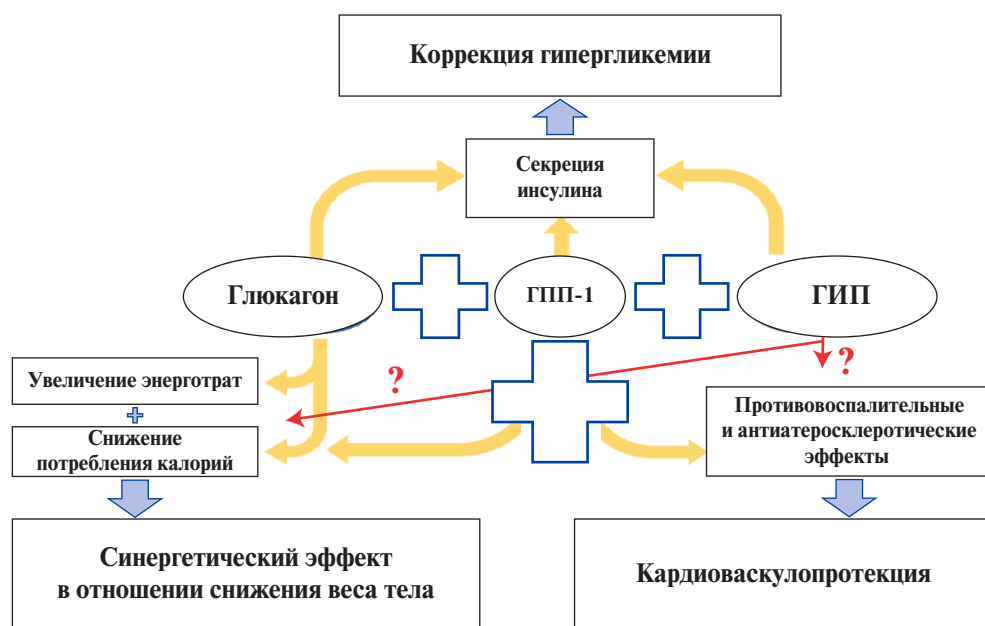


Рис. 1. Терапевтические эффекты сочетанной активации рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона (адаптировано с изменениями [45]).

Примечание: ? — эффекты, требующие подтверждения в клинических исследованиях.

Сокращения: ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид первого типа.

[13, 22, 45]. Вполне возможно, что их одновременная активация позволит достичь сопоставимого терапевтического эффекта бариатрических вмешательств как в отношении долгосрочного снижения веса тела, так и по степени влияния на ассоциированные состояния/заболевания и КМР в целом [45].

В настоящее время проводится исследование второй фазы с тройным агонистом NM15211 у пациентов с гистологически подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом (NCT04505436), в клинических исследованиях первой фазы изучается тройной агонист LY3437943 у пациентов с СД 2 типа (NCT04143802) и у пациентов с избыточным весом и ожирением без СД (NCT04881760) [13].

### Перспективы применения мультиагонистов “инкретиновой оси” при ведении пациентов с синдромом висцерального ожирения

Управление КМР путем многофакторной коррекции всех составляющих синдрома висцерального ожирения, прежде всего, с точки зрения его этиопатогенеза, нормализации количества и структурно-функциональных характеристик висцеральной жировой ткани является основной целью терапевтических и профилактических стратегий при ведении данных пациентов [4, 6]. В полной мере это относится и к лицам с СД 2 типа, развивающимся в большинстве случаев на фоне избыточного веса и ожирения [7], доказательством чему является достижение стойкой ремиссии заболевания в достаточно большом проценте случаев после выполнения бариатрических вмешательств [9, 10].

Потому разработка и проведение клинических исследований с лекарственными препаратами для пациентов с ожирением, способными оказывать многофакторное воздействие и приводить к значимому снижению риска сердечно-сосудистых событий и смерти без ускользания эффекта в течение длительного времени, становится одним из ведущих направлений деятельности большого числа фармацевтических компаний. При этом наибольшее внимание в настоящее время уделяется анализу возможностей комбинированной терапии, представленной как сочетанием отдельных препаратов с различным механизмом действия, так и унимолекулярными субстанциями, способными проявлять агонизм в отношении многочисленных рецепторов [5, 13, 45].

Анализируемые в данном обзоре мультиагонисты “инкретиновой оси” являются эволюционным развитием агонистов рецепторов ГПП-1, занимающих сегодня лидирующее положение среди препаратов для лечения ожирения и СД 2 типа [6, 46], что диктует необходимость получения доказательств в клинических исследованиях для новых молекул, кроме более значимого влияния на показатели углеводного обмена и динамику веса тела, способности снижения КМР и частоты ССО и смерти как минимум non-inferiority по сравнению с предшественниками при сопоставимой безопасности их длительного применения и частоте развития нежелательных явлений [22].

Крайне важным аспектом является также достижение оптимального баланса активности унимолекулярных агонистов в отношении рецепторов ГПП-1/

ГИП, ГПП-1/глюкагона, ГПП-1/ГИП/глюкагона для достижения необходимых целей и уменьшения выраженности побочных эффектов, при этом наличие препаратов с различной степенью аффинности к тем или иным рецепторам может стать в последующем основой для индивидуализации терапии пациентов с синдромом висцерального ожирения в зависимости от превалирующих метаболических нарушений и ассоциированных заболеваний [22]. В частности, можно предположить, что для получения более значимых результатов в отношении снижения веса тела у пациента с ожирением без СД 2 типа потребуются более выраженный агонизм рецепторов глюкагона [25].

Отдельное значение будет иметь и стоимость внедрения мультиагонистов “инкретиновой оси” в клиническую практику для национальной системы здравоохранения. Ключевым аспектом при анализе экономической эффективности у пациентов с ожирением без СД 2 типа окажется необходимая длительность применения препарата для достижения долгосрочных эффектов. В данном контексте целесообразно также решение вопроса о предпочтительном назначении лекарственной терапии при наличии показаний на фоне мероприятий по изменению образа жизни сразу на первом этапе ведения пациента с синдромом висцерального ожирения [21, 22].

### Литература/References

- Marie N, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766–81. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, et al. Obesity: a preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition*. 2020;71:110615. doi:10.1016/j.nut.2019.110615.
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377:13–27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
- Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Chumakova GA, Veselovskaya NG. Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2019;(4):61–7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(4):61–7. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-61-67.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY, Chumakova GA. Promising areas of pharmacotherapy for obesity. *Russ J Cardiol*. 2021;26(3):4279. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А. Перспективные направления фармакотерапии ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4279. doi:10.15829/1560-4071-2021-4279.
- Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3<sup>rd</sup> revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53–70. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53–70. doi:10.14341/OMET2018153-70.
- Visseren F, Mach F, Smulders Y, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Ma C, Avenell A, Bolland M, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4849. doi:10.1136/bmj.j4849.
- Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1223–32. doi:10.1111/dom.12922.
- Moussa O, Ardissino M, Heaton T, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(28):2660–7. doi:10.1093/eurheartj/ehaa069.
- Gulliford M, Charlton J, Prevost T, et al. Costs and outcomes of increasing access to bariatric surgery: cohort study and cost-effectiveness analysis using electronic health records. *Value Health*. 2017;20(1):85–92. doi:10.1016/j.jval.2016.08.734.
- Meek C, Lewis H, Reimann F, et al. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides*. 2016;77:28–37. doi:10.1016/j.peptides.2015.08.013.
- Hasib A. Multiagonist Unimolecular Peptides for Obesity and Type 2 Diabetes: Current Advances and Future Directions. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2020;13:1–8. doi:10.1177/1179551420905844.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373:11–22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
- Andersen A, Lund A, Knop F, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):390–403. doi:10.1038/s41574-018-0016-2.
- Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2020;41:3346–58. doi:10.1093/eurheartj/ehaa082.
- Davies M, Aronne L, Caterson I, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: a post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20:734–9. doi:10.1111/dom.13125.
- Ryan D, Lingvay I, Colhoun H, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *American Heart Journal*. 2020;229:61–9. doi:10.1016/j.ahj.2020.07.008.
- Kushner R, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1050–61. doi:10.1002/oby.22794.
- O’Neil P, Birkenfeld A, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:637–49. doi:10.1016/S0140-6736(18)31773-2.

### Заключение

Наблюдаемый рост распространенности ассоциированных с избыточным весом и ожирением метаболических нарушений, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний определяет необходимость интенсификации профилактических мероприятий и разработки более эффективных терапевтических стратегий.

Эволюцией фармакологического подхода, основанного на агонизме рецепторов ГПП-1, является изучение различных унимолекулярных двойных и тройных мультиагонистов “инкретиновой оси”, способных одновременно активировать рецепторы ГПП-1, ГИП и глюкагона.

Результаты доклинических и клинических исследований продемонстрировали огромный терапевтический потенциал данных препаратов, что, наиболее вероятно, позволит отдельным представителям в ближайшее десятилетие быть зарегистрированным с показаниями “для лечения СД 2 типа” и/или “для лечения ожирения”. Вместе с тем этому событию должны предшествовать доказательства их положительного влияния на КМР и частоту ССО и смерти, а также долгосрочной безопасности их применения.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

21. Tak Y, Lee S. Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *World J Mens Health*. 2021;39(2):208-21. doi:10.5534/wjmh.200010.
22. Khoo B, Tan T. Combination gut hormones: prospects and questions for the future of obesity and diabetes therapy. *Journal of Endocrinology*. 2020;246:65-74. doi:10.1530/JOE-20-0119.
23. Holst J, Rosenkilde M. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2710-6. doi:10.1210/clinem/dgaa327.
24. Gasbjerg L, Helsted M, Hartmann B, et al. Separate and combined glucometabolic effects of endogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide 1 in healthy individuals. *Diabetes*. 2019;68:906-17. doi:10.2337/db18-1123.
25. Baggio L, Drucker D. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab*. 2021;46:101090. doi:10.1016/j.molmet.2020.101090.
26. Adriaenssens A, Biggs E, Darwish T, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-expressing cells in the hypothalamus regulate food intake. *Cell Metabolism*. 2019;30(5):987-96. doi:10.1016/j.cmet.2019.07.013.
27. Frias J, Bastyr E, Vignati L, et al. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2017;26(2):343-52. doi:10.1016/j.cmet.2017.07.011.
28. Frias J, Nauck M, 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;392:2180-93. doi:10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
29. Wilson J, Nikoioenejad A, Robins D, et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(12):2451-9. doi:10.1111/dom.14174.
30. Hartman M, Sanyal A, Loomba R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1352-5. doi:10.2337/dc19-1892.
31. Bastin M, Andreev F. Dual GIP–GLP1-Receptor Agonists In The Treatment Of Type 2 Diabetes: A Short Review On Emerging Data And Therapeutic Potential. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1973-85. doi:10.2147/DMSO.S191438.
32. Medicine Matters diabetes. A quick guide to the SURPASS and SURMOUNT trials. <https://diabetes.medicinematters.com/tirzepatide/type-2-diabetes/a-quick-guide-to-the-surpass-and-surmount-trials/18478154>. (14 October 2020).
33. Rosenstock J, Wysham C, Frias J, 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.
34. Frias J, Davies M, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:503-15. doi:10.1056/NEJMoa2107519.
35. 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.
36. Finan B, Capozzi M, Campbell J. Repositioning glucagon action in the physiology and pharmacology of diabetes. *Diabetes*. 2020;69(4):532-41. doi:10.2337/dbi19-0004.
37. Kim T, Nason S, Holleman C, et al. Glucagon receptor signaling regulates energy metabolism via hepatic farnesoid X receptor and fibroblast growth factor 21. *Diabetes*. 2018;67(9):1773-82. doi:10.2337/db17-1502.
38. Shankar S, Shankar R, Mixson L, et al. Native oxytomodulin has significant glucoregulatory effects independent of weight loss in obese humans with and without type 2 diabetes. *Diabetes*. 2018;67(6):1105-12. doi:10.2337/db17-1331.
39. Ambery P, Parker V, Stumvoll M, et al. MEDI0382, A GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet*. 2018;391(10140):2607-18. doi:10.1016/S0140-6736(18)30726-8.
40. Parker V, Robertson D, Wang T, et al. Efficacy, safety, and mechanistic insights of cotadutide, a dual receptor glucagon-like peptide-1 and glucagon agonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:803-20. doi:10.1210/clinem/dgz047.
41. Asano M, Sekikawa A, Kim H. Pharmacokinetics, safety, tolerability and efficacy of cotadutide, a glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor dual agonist, in phase 1 and 2 trials in overweight or obese participants of Asian descent with or without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1859-67. doi:10.1111/dom.14412.
42. Nahra R, Wang T, Gadde K, et al. Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2b Study. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1433-42. doi:10.2337/dc20-2151.
43. Tillner J, Posch M, Wagner F, et al. A novel dual glucagon-like peptide and glucagon receptor agonist SAR425899: results of randomized, placebo-controlled first-in-human and first-in-patient trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(1):120-8. doi:10.1111/dom.13494.
44. Schiavon M, Visentin R, Göbel B, et al. Improved postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes by the dual glucagon-like peptide-1/glucagon receptor agonist SAR425899 in comparison with liraglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1795-805. doi:10.1111/dom.14394.
45. Alexiadou K, Tan T. Gastrointestinal Peptides as Therapeutic Targets to Mitigate Obesity and Metabolic Syndrome. *Curr Diab Rep*. 2020;20(7):26. doi:10.1007/s11892-020-01309-9.
46. Buse J, Wexler D, Tsapas A, et al. 2019 Update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63:221-8. doi:10.1007/s00125-019-05039-w.