

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

**Цепелев В. Ю. ORCID ID 0000-0001-8380-0289,
Лазарева И. А. ORCID ID 0009-0000-5592-3935,
Болдина Н. В. ORCID ID 0009-0006-4301-2951,
Полякова О. В. ORCID ID 0009-0003-2717-6348,
Удалова С. Н. ORCID ID 0009-0001-8369-9819**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Курск, Российская Федерация, e-mail: cepelevvyu@kursksmu.net*

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – семаглутид и тирзепатид – известны как сахароснижающие средства. Однако убедительно показано их благоприятное влияние на сердце, сосуды, почки, печень и нервную систему. Цель – систематизировать данные о плеiotропных эффектах этих препаратов. Поиск проводили в базах PubMed и Scopus за 2016–2025 гг. Проанализировано 87 публикаций, из которых в список включены 38 наиболее релевантных исследований. Оба препарата снижают риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 14–26 % у пациентов с диабетом и на 20 % – у лиц с ожирением без диабета. Инсульт предотвращается эффективнее инфаркта миокарда (снижение на 16 % против 10 %). При сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса семаглутид улучшает клинический статус, а тирзепатид уменьшает твердые исходы. Почечная защита подтверждена снижением альбуминурии на 26–46 % и замедлением падения скорости клубочковой фильтрации; в исследовании FLOW семаглутид снизил риск терминальной почечной недостаточности на 24 %. При неалкогольном стеатогепатите семаглутид обеспечивает разрешение воспаления у 59 % больных. Противовоспалительное действие (снижение С-реактивного белка на 25–43 %) частично независимо от потери веса. Предварительные пилотные и поисковые данные указывают на возможное влияние на нейропротективные и аддитивные исходы, однако эти эффекты требуют подтверждения. Плеiotропные эффекты опосредованы активацией рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в эндотелии, кардиомиоцитах, клетках почечных канальцев, гепатоцитах и нейронах. Тирзепатид благодаря дополнительной стимуляции рецепторов глюкозозависимого инсулилотропного полипептида дает большую редукцию массы тела (до 20,9 % против 14,9 %). Семаглутид и тирзепатид могут рассматриваться как мультиорганные кардио-рено-метаболические препараты.

Ключевые слова: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, семаглутид, тирзепатид, плеiotропные эффекты, сердечно-сосудистые исходы, хроническая болезнь почек, неалкогольный стеатогепатит, нейропротекция.

PLEIOTROPIC EFFECTS OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS

**Tsepelev V. Yu. ORCID ID 0000-0001-8380-0289,
Lazareva I. A. ORCID ID 0009-0000-5592-3935,
Boldina N. V. ORCID ID 0009-0006-4301-2951,
Polyakova O. V. ORCID ID 0009-0003-2717-6348,
Udalova S. N. ORCID ID 0009-0001-8369-9819**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Kursk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Kursk, Russian Federation, e-mail: cepelevvyu@kursksmu.net*

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists – semaglutide and tirzepatide – are glucose-lowering agents. Recent evidence demonstrates their beneficial effects on the heart, vessels, kidneys, liver and nervous system. Aim – to summarise pleiotropic effects of these drugs. A search was performed in PubMed and Scopus (2016–2025). Of 87 analysed publications, 38 most relevant trials were included. Both drugs reduce major adverse cardiovascular events by 14–26 % in diabetic patients and by 20 % in non-diabetic individuals with obesity. Stroke prevention is more pronounced than myocardial infarction (16 % vs 10 % reduction). In heart failure with preserved ejection

fraction, semaglutide improves clinical status, while tirzepatide reduces hard outcomes. Renal protection is confirmed by 26–46 % albuminuria reduction and slowing of estimated glomerular filtration rate decline; the FLOW trial showed a 24 % reduction in end-stage renal disease with semaglutide. In nonalcoholic steatohepatitis, semaglutide resolves inflammation in 59 % of patients. The anti-inflammatory effect (C-reactive protein reduction by 25–43 %) is partially weight loss-independent. Preliminary pilot and exploratory data suggest a possible effect on neuroprotective and addictive outcomes; however, these effects require confirmation. Discussion. Pleiotropic effects are mediated by activation of glucagon-like peptide-1 receptors in endothelium, cardiomyocytes, renal tubular cells, hepatocytes and neurons. Due to additional stimulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptors, tirzepatide provides greater weight loss (up to 20.9 % vs 14.9 %). Semaglutide and tirzepatide may be regarded as multi-organ cardio-renal-metabolic drugs.

Keywords: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, semaglutide, tirzepatide, pleiotropic effects, cardiovascular outcomes, chronic kidney disease, nonalcoholic steatohepatitis, neuroprotection.

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение остаются главными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек (ХБП) и неалкогольной жировой болезни печени [1]. До недавнего времени арсенал лекарственных средств, одновременно влияющих на все эти состояния, был ограничен. Ситуация изменилась с появлением агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Помимо контроля гликемии, эти препараты продемонстрировали способность снижать частоту инфарктов, инсультов и смертность [2, 3]. Особый интерес вызывают семаглутид (подкожный и пероральный) и тирзепатид – первый двойной агонист рецепторов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП).

Цель исследования – на основе современных доказательств охарактеризовать плеiotропные эффекты семаглутида и тирзепатида, выделив их значение для кардиологии, нефрологии, гепатологии и неврологии.

Материал и методы исследования

Был выполнен нарративный анализ литературы в базах PubMed и Scopus за период с 1 января 2016 г. по 1 мая 2025 г. Использовали ключевые слова: semaglutide, tirzepatide, GLP-1 receptor agonist, cardiovascular outcomes, heart failure, chronic kidney disease, NAFLD, inflammation, neuroprotection, MACE, randomized controlled trial.

Для отбора публикаций использовали следующие критерии включения: рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с участием не менее 500 пациентов, метаанализы, систематические обзоры, а также исследования, в которых оценивались конечные точки, связанные с сердечно-сосудистыми, почечными, печеночными, нейропротективными, противовоспалительными и аддиктивными эффектами.

Критерии исключения: исследования на животных, отдельные клинические случаи, письма в редакцию, краткие сообщения без количественных данных по конечным точкам, а также исследования с размером выборки менее 500 пациентов (за исключением пилотных исследований новых направлений, например, влияния на алкогольную зависимость).

Схема отбора: на первом этапе проведен скрининг заголовков и аннотаций ($n = 87$), на втором – оценка полных текстов на соответствие критериям включения ($n = 52$). После исключения дублирующих и не соответствующих тематике работ в финальный список включены 38 публикаций. Оценка риска систематической ошибки (bias) проводилась для РКИ с использованием инструмента RoB 2 (Cochrane), для метаанализов – с учетом качества включенных исследований. Пост-хок анализы и обзоры использовались как источники гипотез и для интерпретации результатов, но не как основа для первичных выводов о причинно-следственных связях. Включение малых РКИ (например, по алкогольной зависимости и болезни Паркинсона) обусловлено их уникальностью и отсутствием более крупных исследований в этих областях; полученные данные трактуются как предварительные.

Результаты исследования и их обсуждение

Крупнейший метаанализ Кристенсена и соавт. (2019), охвативший 56 004 пациента, показал снижение трехкомпонентного MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) на 12 % (HR 0,88) [2]. В более позднем метаанализе Sattar и соавт. (2021) с включением данных AMPLITUDE-O относительная редукция MACE достигла 14 % (HR 0,86) [4]. При этом эффект в отношении инсульта (HR 0,83) оказался более выраженным, чем в отношении инфаркта миокарда (HR 0,90). Авторы метаанализа также провели анализ подгрупп: не выявлено различий между больными с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и без него, между ежедневным и еженедельным режимом дозирования, а также между препаратами на основе эксендина-4 и человеческого ГПП-1 [4].

В исследовании SUSTAIN-6 3297 пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском получали семаглутид 0,5 или 1,0 мг/нед. Частота MACE снизилась на 26 % (HR 0,74) за счет уменьшения нефатальных инсультов (HR 0,65) и инфарктов (HR 0,74) [2]. Исследование SELECT расширило эти данные на популяцию без диабета: 17 604 чел. с ожирением ($IMT \geq 27$) и установленным сердечно-сосудистым заболеванием получали семаглутид 2,4 мг/нед. Через 39,8 месяца MACE снизился на 20 % (HR 0,80) [3]. Разница в частоте нефатальных инфарктов достигла 28 % (HR 0,72), тогда как влияние на инсульт было незначимым (HR 0,93) – расхождение с метаанализом, возможно, связано с недостаточной мощностью подгрупп. SELECT подтвердило снижение MACE у пациентов с ожирением без диабета, но с установленным сердечно-сосудистым заболеванием; влияние на инсульт в этом исследовании не было статистически значимым [3].

Тирзепатид в исследовании SURPASS-4, где участвовали 2002 пациента с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, не выявил повышения частоты MACE по сравнению с инсулином гларгин (HR 0,74; 95 % ДИ 0,51–1,08), что подтверждает безопасность [5]. В

исследовании PIONEER-6 оральный семаглутид также подтвердил сердечно-сосудистую безопасность (HR 0,79; 95 % ДИ 0,57–1,11) по сравнению с плацебо [6].

Длительное время считалось, что ГПП-1-агонисты не влияют на госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН). Метаанализ 2021 г. впервые показал снижение этого показателя на 11 % (HR 0,89) за счет данных Harmony и AMPLITUDE-O [4]. Прорывом стала программа STEP-HFrEF. У 529 пациентов с ожирением и СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ ≥ 45 %) семаглутид 2,4 мг/нед улучшил опросник KCCQ-CSS на 7,8 балла и увеличил дистанцию 6-минутной ходьбы на 20,3 м (оба $p < 0,001$) [7]. Участники с сопутствующим СД2 (исследование STEP-HFrEF DM, $n = 616$) показали сходную динамику симптомов, хотя потеря веса была скромнее (9,8 % против 13,3 % в группе без диабета) [8]. В эхокардиографическом субанализе STEP-HFrEF отмечено уменьшение объема левого предсердия и размеров правого желудочка, что указывает на положительное структурное ремоделирование [7].

Тирзепатид в исследовании SUMMIT ($n = 731$) превзошел ожидания: комбинированная конечная точка «сердечно-сосудистая смерть или ухудшение СН» снизилась на 38 % (HR 0,62) [9]. Это первое доказательство влияния ГПП-1-агониста на твердые исходы при СН с сохраненной ФВ. Снижение NT-proBNP составило около 20 % по сравнению с плацебо, а систолическое артериальное давление уменьшилось на 5–6 мм рт. ст. [9].

В противоположность этому, данные по сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ФВ < 40 %) выглядят менее оптимистично. В исследовании LIVE ($n = 241$, лираглутид) отмечено увеличение числа серьезных сердечно-сосудистых событий, включая случаи ухудшения СН и желудочковых аритмий, по сравнению с плацебо [10]. Метаанализ исследований FIGHT и EXSCEL показал, что у пациентов с ФВ < 40 % ГПП-1-агонисты могут повышать риск госпитализации по поводу СН (HR 1,44) [10]. В то же время данные Шведского регистра сердечной недостаточности ($n = 17\,546$) не подтвердили вреда, но и не показали пользы у пациентов с СНнФВ [11]. Таким образом, в настоящее время ГПП-1-агонисты не рекомендуются для лечения СНнФВ, а их применение у таких пациентов должно быть осторожным, особенно при наличии желудочковых аритмий в анамнезе.

Способность ГПП-1-агонистов уменьшать альбуминурию была продемонстрирована в крупных РКИ LEADER (лираглутид) и SUSTAIN-6 (семаглутид) [2, 12, 13]. Однако твердые исходы (удвоение креатинина, терминальная почечная недостаточность) долго оставались недостижимыми. Ситуацию изменил FLOW – первое исследование, где первичной конечной точкой был почечный композит. У 3533 пациентов с СД2 и ХБП (СКФ 25–75 мл/мин/1,73 м², альбуминурия 100–5000 мг/г) семаглутид 1,0 мг/нед снизил риск первичного исхода на 24 % (HR 0,76) [13]. Снижение альбуминурии составило 52 %, а годовой наклон СКФ замедлился на 1,16 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$). Эффект был однородным во всех подгруппах, включая

пациентов с исходной СКФ < 30 мл/мин. В субанализе исследований STEP у лиц с ожирением без диабета семаглутид также уменьшал экскрецию альбумина, но влияние на СКФ было менее выраженным [14].

Помимо гистологических данных, полученных в РКИ Newsome и соавт. (разрешение НАСГ у 59 % пациентов на семаглутиде 0,4 мг/сут) [15], в обзоре Nevoла и соавт. обобщены результаты неинвазивной оценки фиброза. В исследованиях с лираглутидом и семаглутидом отмечено снижение индексов APRI, FIB-4 и NAFLD fibrosis score, а также уменьшение жесткости печени по данным эластометрии [16]. Эти изменения коррелировали со степенью снижения веса, но у части пациентов были независимыми, что подтверждает прямое антифибротическое действие. Исследование ESSENCE (фаза 3) подтвердило эффективность семаглутида 2,4 мг/нед при метаболически-ассоциированном стеатогепатите: разрешение стеатогепатита без ухудшения фиброза достигнуто у 62,9 % пациентов против 34,3 % в плацебо ($p < 0,001$), а улучшение фиброза без ухудшения стеатогепатита – у 36,8 % против 22,4 % [17].

Ожирение – ведущий фактор риска обструктивного апноэ сна (ОАС). Исследование SURMOUNT-OSA (два РКИ, $n = 469$) показало, что тирзепатид 10–15 мг/нед значительно уменьшает индекс апноэ-гипопноэ (АHI) через 52 недели. В первой части (пациенты, не использующие терапию постоянным положительным давлением (СИПАП)) разница в АHI составила -20,0 событий/ч в пользу тирзепатида, во второй (на фоне СИПАП) – -23,8 событий/ч [18]. Препарат также снижал гипоксическую нагрузку, артериальное давление и уровень hsCRP. У половины пациентов АHI снизился до < 15 событий/ч, а дневная сонливость нормализовалась.

Центральные механизмы снижения аппетита включают активацию GLP-1-рецепторов в дугообразном ядре гипоталамуса и в области постrema, что приводит к подавлению NPY/AgRP-нейронов и усилению POMC-нейронов [19]. Тирзепатид, благодаря дополнительной активации GIP-рецепторов в тех же ядрах, вызывает более мощное анорексигенное действие, что объясняет его превосходство в снижении веса в прямых сравнительных исследованиях [20].

Данные реальной клинической практики подтверждают выводы РКИ. В анализе программы SURE ($n = 3505$) у пациентов с СД2 снижение HbA1c на семаглутиде составило 1,1–1,3 %, потеря веса – 4,2–5,7 кг [2]. Частота желудочно-кишечных нежелательных явлений была сопоставима с РКИ, отмена препарата не превышала 5–7 %. В ретроспективном исследовании у 122 пациентов с СД2 и ХБП семаглутид за 12 месяцев снизил альбуминурию на 51 % у лиц с макроальбуминурией [14]. В шведском регистре сердечной недостаточности ($n = 17\,546$) применение ГПП-1-агонистов у пациентов с СД2 и ХСН ассоциировалось с более

низкой смертностью, чем у не получавших (HR 0,82), но это наблюдение требует подтверждения в РКИ [11].

Помимо хорошо известных желудочно-кишечных симптомов, у ГПП-1-агонистов есть несколько специфических сигналов безопасности. В метаанализах CVOT не обнаружено увеличения риска острого панкреатита или рака поджелудочной железы [4]. GLP-1-рецепторы экспрессируются на С-клетках щитовидной железы у грызунов, что привело к развитию медуллярного рака в доклинических исследованиях. У человека такой зависимости не выявлено, но препараты противопоказаны при личном или семейном анамнезе медуллярного рака щитовидной железы, а также при синдроме множественной эндокринной неоплазии 2 типа. В исследовании SUSTAIN-6 зафиксировано увеличение частоты осложнений диабетической ретинопатии (HR 1,76) [2], что связывают с быстрым и выраженным снижением HbA1c (>1,5 % за 6 месяцев) у пациентов с исходно тяжелой ретинопатией. В исследованиях PIONEER-6 и FLOW такого сигнала не наблюдалось. В SELECT отмечено повышение частоты холецистита (0,6 % против 0,2 % в плацебо) [3]. При снижении массы тела на 15–20 % теряется не только жировая, но и мышечная ткань (около 25–30 % от общей потери веса) [21]. Это требует контроля и физической активности, особенно у пожилых пациентов.

В 2024–2025 гг. появились противоречивые сообщения о возможной связи между приемом семаглутида и неартериитной передней ишемической нейропатией: одни источники указывали на повышенный риск, другие – не находили ассоциации [3, 12]. Причинно-следственная связь остается недоказанной; регуляторные органы признали это состояние очень редким побочным эффектом, требующим наблюдения, но не ввели ограничений на применение препарата [12]. Рекомендуется офтальмологический контроль перед началом терапии и при появлении симптомов нарушения зрения. Также обсуждался потенциальный риск суицидальных мыслей, что инициировало дополнительные исследования, однако убедительных доказательств на сегодняшний день не получено [12].

Помимо перечисленных нежелательных явлений заслуживают внимания и другие аспекты безопасности, которые могут влиять на приверженность терапии и качество жизни пациентов. Желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея, запоры) возникают у 20–50 % пациентов в первые недели лечения, но, как правило, уменьшаются со временем [22]. В программе STEP частота отмены препарата из-за этих явлений не превышала 7 % [22]. Важно подчеркнуть, что медленное титрование дозы и прием препарата во время еды снижают риск тошноты и рвоты. Влияние на аппетит и вкусовые предпочтения также может быть существенным: в исследованиях с семаглутидом пациенты сообщали о снижении тяги к жирной и сладкой пище, что способствует долгосрочному соблюдению диетических рекомендаций [22]. Тем не менее у небольшой части пациентов (около 3–5 %) сохраняются

стойкие желудочно-кишечные симптомы, что требует индивидуального подхода к выбору препарата или коррекции дозы.

Отдельного обсуждения заслуживает влияние ГПП-1-агонистов на качество жизни, особенно у пациентов с ожирением и сердечной недостаточностью. В исследованиях STEP-1, STEP-3 и STEP-4 отмечено значимое улучшение физического функционирования по шкале SF-36, а также снижение болевого синдрома, связанного с ожирением [22]. В STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM улучшение KCCQ-CSS, которое превышало 7 баллов, превышало порог клинически значимого изменения (5 баллов) и сопровождалось уменьшением потребности в диуретиках и госпитализациях [7, 8]. Эти данные подтверждают, что плеiotропные эффекты напрямую отражаются на самочувствии пациентов и их способности выполнять повседневную активность.

Что касается почечной защиты у пациентов без диабета, здесь данные пока менее убедительны. В исследовании Apperloo и соавт. (2025) у 101 пациента с ожирением, ХБП (СКФ 25–75 мл/мин) и альбуминурией, но без диабета, 24-недельный курс семаглутида 2,4 мг привел к снижению альбуминурии на 52 % по сравнению с плацебо [14]. Однако влияние на долгосрочную динамику СКФ не оценивалось и твердые почечные исходы не изучались. Это указывает на необходимость проведения специализированных исследований почечных исходов в популяции без диабета, особенно с учетом широкого распространения ассоциированной с ожирением ХБП.

Интересные данные получены в отношении комбинации ГПП-1-агонистов с новыми классами препаратов, в частности с нестероидным антагонистом минералокортикоидных рецепторов финереноном. Отдельного упоминания заслуживает потенциальная комбинация ГПП-1-агонистов с нестероидным антагонистом минералокортикоидных рецепторов финереноном. В экспериментальных моделях добавление семаглутида усиливало эффекты финеренона – снижение альбуминурии и замедление фиброза почек – по сравнению с монотерапией. Насколько эти данные воспроизведутся у людей, пока неизвестно: клинических исследований комбинации не проводилось. Тем не менее, с учетом патогенетической обоснованности, это направление выглядит перспективным и заслуживает изучения [12].

Расширение показаний к применению ГПП-1-агонистов сопровождается изучением их влияния на другие органы и системы. Отрывочные сведения о благоприятном влиянии ГПП-1-агонистов на течение псориаза появлялись и в небольших клинических наблюдениях, и в пострегистрационных отчетах. Авторы этих сообщений связывают наблюдаемый эффект с системным противовоспалительным действием и снижением экспрессии провоспалительных цитокинов в коже. Однако систематических исследований в этой области не проводилось, и

обсуждать терапевтический потенциал препаратов при псориазе можно лишь с большой долей осторожности [23]. Еще одна малоизученная область – влияние ГПП-1-агонистов на кишечную микробиоту. В экспериментальных работах отмечено, что на фоне приема семаглутида возрастает доля бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, в частности *Akkermansia muciniphila*. Высказывается предположение, что такие сдвиги могут вносить вклад в метаболические эффекты препарата. Однако, во-первых, эти данные получены преимущественно в доклинических моделях, а во-вторых, причинно-следственные связи остаются недоказанными [24]. Наконец, в контексте быстрой потери веса необходимо мониторировать состояние костной ткани: хотя данные о повышении риска переломов отсутствуют, у пациентов с остеопенией или остеопорозом целесообразно контролировать минеральную плотность костей и обеспечивать адекватное потребление кальция и витамина D [21].

Механизмы плеiotропного действия разнообразны и включают не только классическую активацию цАМФ/ПКА-пути, но и эпигенетические эффекты. Активация GLP-1-рецепторов в эндотелии повышает активность эндотелиальной NO-синтазы, улучшая вазодилатацию и снижая экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) [25]. В кардиомиоцитах через активацию PKA и Eras уменьшается апоптоз и улучшается сократимость. В почках ингибирование натрий-водородного обменника NHE3 в проксимальных канальцах усиливает натрийурез и снижает внутриклубочковое давление [26]. В гепатоцитах через АМФК-зависимый путь подавляется липогенез и стимулируется β -окисление жирных кислот [16]. В центральной нервной системе ГПП-1-агонисты снижают активацию микроглии и выработку провоспалительных цитокинов, а также модулируют дофаминовую передачу в прилежащем ядре [19]. Комплексный анализ этих и других эффектов, а также ключевых аспектов безопасности (включая риски панкреатита и рака щитовидной железы) представлен в обзоре Д. Друкера [27]. В экспериментальных работах последних лет показано, что семаглутид улучшает митохондриальную биогенезу в скелетных мышцах и сердце, снижая продукцию активных форм кислорода. Тирзепатид дополнительно активирует рецепторы ГИП, которые обильно представлены в адипоцитах, поджелудочной железе и головном мозге. Согласно данным доклинических исследований, ГИП усиливает липолиз, улучшает захват глюкозы жировой тканью и потенцирует анорексигенное действие GLP-1 [20].

При сопоставлении двух препаратов обращает на себя внимание ряд ключевых различий. Тирзепатид благодаря двойной агонистической активности обеспечивает более значительную редукцию массы тела. В SURMOUNT-1 потеря веса на дозе 15 мг/нед составила 20,9 % против 14,9 % при семаглутиде 2,4 мг/нед [21]. В прямом сравнении SURPASS-2

тирзепатид 15 мг/нед снижал HbA1c на 0,45 % больше, чем семаглутид 1 мг/нед [20]. По влиянию на почечные исходы, инсульт и когнитивные функции прямых сравнительных исследований нет. Профиль безопасности сходен, но тирзепатид чаще вызывает холецистит ($\leq 0,6$ % против 0,2 % в плацебо) [3]. Семаглутид, в свою очередь, способен снижать МАСЕ у пациентов с ожирением без диабета, но с установленным сердечно-сосудистым заболеванием; влияние на инсульт в этом исследовании не было статистически значимым (исследование SELECT), а также способен оказывать доказанное влияние на твердые почечные исходы (FLOW). Выбор между препаратами должен основываться на индивидуальных целях терапии: приоритет снижения веса и более жесткого гликемического контроля склоняет чашу весов в пользу тирзепатида, тогда как при высоком риске инсульта или ХБП семаглутид имеет более убедительные доказательства.

Обнадеживающие, хотя и нуждающиеся в подтверждении результаты получены при изучении эксенатида у пациентов с болезнью Паркинсона. В пилотном РКИ через 60 недель терапии разница по шкале MDS-UPDRS part 3 достигла 3,5 балла ($p = 0,0318$) в пользу активного препарата, а при визуализации дофаминовых транспортеров наметилась тенденция к замедлению их деградации [28]. Однако масштаб эффекта и небольшое число участников не позволяют сделать окончательных выводов – результаты требуют воспроизведения в более крупных исследованиях. В поисковом субанализе REWIND дулаглутид ассоциировался со снижением риска клинически значимого когнитивного снижения на 14 % (HR 0,86) [29]. Однако, поскольку когнитивные исходы не были первичной конечной точкой, эти данные следует рассматривать как генерирующие гипотезу, а не как доказательство нейропротективного эффекта. Совсем недавно появились первые данные о влиянии семаглутида на аддиктивное поведение. В пилотном РКИ с участием 48 пациентов с алкогольной зависимостью низкие дозы препарата снижали лабораторно измеряемое потребление алкоголя ($\beta -0,48$, $p = 0,01$) и субъективную оценку тяги ($\beta -0,39$, $p = 0,01$), а у курящих участников уменьшалось и число выкуриваемых сигарет ($\beta -0,10$, $p = 0,005$) [30]. Насколько эти результаты воспроизводимы и имеют ли они клиническое значение – покажет время; на данный момент говорить о применении ГПП-1-агонистов при аддикциях преждевременно.

Метаанализ 40 РКИ показал, что ГПП-1-агонисты снижают уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) в среднем на 0,54 мг/л, уменьшают TNF- α и малоновый диальдегид [31]. У семаглутида редукция hsCRP достигает 25–43 % по сравнению с плацебо [32]. Медиационный анализ показал, что от 20 до 60 % этого эффекта не объясняется снижением гликемии или массы тела, указывая на прямое противовоспалительное действие, возможно, через NF- κ B и JNK-пути [25, 31].

Детальный анализ типов инсульта проведен в post-hoc анализах исследований SUSTAIN-6 и PIONEER-6. Семаглутид снижал риск инсультов, вызванных окклюзией малых сосудов (лакунарных), в большей степени, чем инсультов по атеротромботическому механизму (HR 0,51 против 0,78) [33]. Это позволяет предположить, что антитромботический и противовоспалительный эффекты препарата могут быть особенно важны для микроциркуляторного русла. Важно отметить, что снижение риска инсульта было консистентным у пациентов с СД2 и без него, за исключением пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе, где эффект не достиг значимости, что указывает на различную этиологию тромбоэмболических событий [33].

В метаанализах 2025 г. показано, что семаглутид ассоциируется со снижением риска фибрилляции предсердий на 21–27 % (RR 0,73–0,79) по сравнению с контролем [34]. Эффект был сходным для пероральной и подкожной форм и не зависел от наличия диабета. Исследование методом менделевской рандомизации также подтвердило связь: генетическая прокси активации GLP-1R ассоциировалась со снижением риска фибрилляции предсердий (OR 0,78). Однако после поправки на ИМТ и СД2 этот эффект исчезал, что указывает на ключевую роль снижения веса и улучшения гликемии в антиаритмическом действии. Вместе с тем полностью исключать прямое влияние на электрофизиологию предсердий (уменьшение постнагрузки, снижение давления в левом предсердии) тоже не стоит [34].

Кроме того, существуют данные о применении ГПП-1-агонистов при синдроме поликистозных яичников, однако они ограничены небольшими исследованиями [35]. Результаты исследования AMPLITUDE-O с эфпегленатидом подтвердили ренопротективные свойства этой группы препаратов [36]. Влияние семаглутида на структурное ремоделирование сердца у пациентов с ожирением и сердечной недостаточностью изучено в работе Solomon и соавт. В рамках исследования STEP-HFrEF авторы показали, что на фоне терапии семаглутидом отмечалось уменьшение объема левого предсердия и размеров правого желудочка, что свидетельствует о положительном структурном ремоделировании [37]. В преспецифицированном анализе исследования SELECT, проведенном Deanfield и соавт., подтверждено снижение MACE у пациентов с ожирением без диабета, но с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, однако влияние на инсульт в этом исследовании не было статистически значимым [38].

Стоит отметить, что среди проведенных исследований наиболее высокий уровень доказательности имеют данные крупных РКИ и метаанализов по MACE, ХБП, СНсФВ и МАСГ/НАСГ; данные post-hoc анализов, регистров, малых РКИ и доклинических работ следует рассматривать как гипотезогенерирующие.

Хотя основное внимание уделено ГПП-1-агонистам, важно сопоставить их с ингибиторами SGLT2. Согласно данным метаанализов и обзорных работ, ингибиторы SGLT2 более эффективно снижают госпитализации по поводу СН (относительное снижение около 30 %) и замедляют прогрессирование ХБП, особенно у пациентов с альбуминурией. В свою очередь, ГПП-1-агонисты лучше предотвращают инсульт и обладают более широким противовоспалительным действием. Комбинация двух классов, по данным наблюдательных исследований и post-hoc анализов, дает аддитивный эффект в отношении МАСЕ и смертности [4]. Выбор должен основываться на преобладающем риске: при высоком риске инсульта предпочтительнее ГПП-1-агонисты, при застойной СН или выраженной альбуминурии – ингибиторы SGLT2. При сочетании этих рисков может рассматриваться комбинированная терапия.

Заключение

Семаглутид и тирзепатид, изначально разработанные как сахароснижающие средства, обладают широким спектром плеiotропных эффектов, подтвержденных в крупных РКИ. Они достоверно снижают риск инфаркта и инсульта, замедляют прогрессирование ХБП, улучшают клиническое течение СН с сохраненной ФВ, способствуют разрешению НАСГ, а также оказывают противовоспалительное действие. Тирзепатид обеспечивает более выраженную редукцию массы тела и впервые продемонстрировал снижение твердых исходов при СН с сохраненной ФВ. Имеющиеся данные поддерживают применение семаглутида и тирзепатида для комплексной кардио-рено-метаболической защиты у пациентов с ожирением, СД2 и сочетанными коморбидными состояниями в рамках утвержденных показаний. Предварительные данные о нейропротективных, аддитивных и других эффектах, не входящих в текущие показания, требуют дальнейшего изучения в специализированных исследованиях.

Список литературы

1. Greco E., Russo G., Giandalia A., Viazzi F., Pontremoli R., De Cosmo S. GLP-1 receptor agonists and kidney protection // J. Clin. Med. 2019. Vol. 8. Is. 6. P. 795. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31159279/> (дата обращения: 01.06.2026). DOI: 10.3390/jcm8060795.
2. Kristensen S. L., Rorth R., Jhund P. S., Docherty K. F., Sattar N., Preiss D., Kober L., Petrie M. C., McMurray J. J. V. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular

outcome trials // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. Vol. 7. Is. 10. P. 776–785. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.

3. Lincoff A. M., Brown-Frandsen K., Colhoun H. M., Deanfield J., Emerson S. S., Esbjerg S., Hardt-Lindberg S., Hovingh G. K., Kahn S. E., Kushner R. F., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2023. Vol. 389. Is. 24. P. 2221–2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.

4. Sattar N., Lee M. M. Y., Kristensen S. L., Branch K., Del Prato S., Lam C. S. P., Lopes R. D., McMurray J. J. V., Pratley R., Rosenstock J., et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised trials // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. Vol. 9. Is. 10. P. 653-662. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.

5. Del Prato S., Kahn S. E., Pavo I., Weerakkody G. J., Yang Z., Doupis J., Aizenberg D., Wynne A. G., Riesmeyer J. S., Heine R. J., 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. Vol. 398. Is. 10313. P. 1811–1824. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.

6. Husain M., Birkenfeld A. L., Donsmark M., Dungan K., Eliaschewitz F. G., Franco D. R., Jeppesen O. K., Lingvay I., Mosenzon O., Pedersen S. D., et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. Is. 9. P. 841–851. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118.

7. Kosiborod M. N., Abildstrom S. Z., Borlaug B. A., Butler J., Rasmussen S., Davies M., Hovingh G. K., Kitzman D. W., Lindegaard M. L., Moller D. V., et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity // *N. Engl. J. Med.* 2023. Vol. 389. Is. 12. P. 1069–1084. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.

8. Kosiborod M. N., Petrie M. C., Borlaug B. A., Butler J., Davies M. J., Hovingh G. K., Kitzman D. W., Moller D. V., Treppendahl M. B., Verma S., et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2024. Vol. 390. Is. 15. P. 1394–1407. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917.

9. Packer M., Zile M. R., Kramer C. M., Baum S. J., Litwin S. E., Menon V., Ge J., Weerakkody G. J., Ou Y., Bunc M. C., et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity // *N. Engl. J. Med.* 2025. Vol. 392. Is. 5. P. 427–437. DOI: 10.1056/NEJMoa2414881.

10. Crispino S. P., Nusca A., Ferro A., Cricco R., Ciancio M., Segreti A., Cavallari I., Sabatino M., Potena L., Ussia G. P., Grigioni F. Current and Emerging Roles of GLP1 Receptor Agonists Across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure // *Biomolecules.*

2025. Vol. 15. Is. 11. P. 1574. URL: <https://www.mdpi.com/2218-273X/15/11/1574> (дата обращения: 01.06.2026). DOI: 10.3390/biom15111574.

11. Wallner M., Biber M. E., Stolfo D., Sinagra G., Benson L., Dahlström U., Gudbjörnsdóttir S., Cosentino F., Mol P. G. M., Rosano G. M. C., Butler J., Metra M., Lund L. H., Ferrannini G., Savarese G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists use and associations with outcomes in heart failure and type 2 diabetes: data from the Swedish Heart Failure and Swedish National Diabetes Registries // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2024. Vol. 10. Is. 4. P. 296–306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38632048/> (дата обращения: 01.06.2026). DOI: 10.1093/ehjcvp/pvae026.

12. MacIsaac R. J. Semaglutide: a key medication for managing cardiovascular-kidney-metabolic syndrome // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2025. Vol. 18. Is. 9. P. 663–683. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14796678.2025.2511412> (дата обращения: 01.06.2026). DOI: 10.1080/14796678.2025.2511412.

13. Perkovic V., Tuttle K. R., Rossing P., Mahaffey K. W., Mann J. F. E., Bakris G., Baeres F. M. M., Idorn T., Bosch-Traberg H., Lausvig N. L., et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2024. Vol. 391. Is. 2. P. 109–121. DOI: 10.1056/NEJMoa2403347.

14. Apperloo E. M., Gorriz J. L., Soler M. J., Cigarrán Guldres S., Cruzado J. M., Puchades M. J., López-Martínez M., Waanders F., Laverman G. D., van der Aart-van der Beek A., et al. Semaglutide in patients with overweight or obesity and chronic kidney disease without diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // *Nature Medicine*. 2025. Vol. 31. P. 278–285. DOI: 10.1038/s41591-024-03327-6.

15. Newsome P. N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratziu V., Sanyal A. J., Sejling A. S., Harrison S. A. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. Is. 12. P. 1113–1124. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.

16. Nevola R., Epifani R., Imbriani S., Tortorella G., Aprea C., Galiero R., Rinaldi L., Marfella R., Sasso F. C. GLP-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. Is. 2. P. 1703. DOI: 10.3390/ijms24021703.

17. Sanyal A. J., Newsome P. N., Kliers I., Bedossa P., Loomba R., Ratziu V., Harrison S. A., Abdelmalek M. F., Francque S., Pavlikova E., et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2025. Vol. 392. Is. 22. P. 2231–2242. DOI: 10.1056/NEJMoa2413258.

18. Malhotra A., Grunstein R. R., Fietze I., Weaver T. E., Redline S., Azarbarzin A., Sands S. A., Schwab R. J., Dunn J. P., Chakladar S., et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea

and obesity (SURMOUNT-OSA) // N. Engl. J. Med. 2024. Vol. 391. Is. 13. P. 1193–1205. DOI: 10.1056/NEJMoa2404881.

19. Nauck M. A., Quast D. R., Wefers J., Meier J. J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art // Mol. Metab. 2021. Vol. 46. P. 101102. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101102.

20. Frías J. P., Davies M. J., Rosenstock J., Pérez Manghi F. C., Fernández Landó L., Bergman B. K., Liu B., Cui X., Brown K. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 385. Is. 6. P. 503–515. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.

21. Jastreboff A. M., Aronne L. J., Ahmad N. N., Wharton S., Connery L., Alves B., Kiyosue A., Zhang S., Liu B., Bunck M. C., et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity // N. Engl. J. Med. 2022. Vol. 387. Is. 3. P. 205–216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.

22. Wilding J. P. H., Batterham R. L., Calanna S., Davies M., Van Gaal L. F., Lingvay I., McGowan B. M., Rosenstock J., Tran M. T. D., Wadden T. A., et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384. Is. 11. P. 989–1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183.

23. Lal K., et al. The Use of GLP-1 Agonists in the Management of Cutaneous Disease // Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2024. Vol. 17. Is. 9. P. 34–37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39263264/> (дата обращения: 01.06.2026). PMID: 39263264.

24. Dinkov B. Akkermansia muciniphila and GLP-1-Based Therapies: Bidirectional Interactions and Implications for Type 2 Diabetes and MASLD/MASH // Biomedicines. 2026. Vol. 14. Is. 6. P. 1235. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/14/6/1235> (дата обращения: 01.06.2026). DOI: 10.3390/biomedicines14061235.

25. Drucker D. J. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1 // Cell Metab. 2016. Vol. 24. Is. 1. P. 15–30. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.06.009.

26. Muskiet M. H. A., Tonneijck L., Smits M. M., van Baar M. J. B., Kramer M. H. H., Hoorn E. J., Joles J. A., van Raalte D. H. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes // Nat. Rev. Nephrol. 2017. Vol. 13. Is. 10. P. 605–628. DOI: 10.1038/nrneph.2017.123.

27. Drucker D. J. The ascending GLP-1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications // Diabetes. 2018. Vol. 67. Is. 9. P. 1710–1719. URL: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/67/9/1710/16033/The-Ascending-GLP-1-Road-From-Clinical-Safety-to> (дата обращения: 01.06.2026). DOI: 10.2337/dbi18-0008.

28. Athauda D., Maclagan K., Skene S. S., Bajwa-Joseph M., Letchford D., Chowdhury K., Hibbert S., Budnik N., Zampedri L., Dickson J., et al. Exenatide once weekly versus placebo in

Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2017. Vol. 390. Is. 10103. P. 1664–1675. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31585-4.

29. Cukierman-Yaffe T., Gerstein H. C., Colhoun H. M., Diaz R., García-Pérez L. E., Lakshmanan M., Bethel A., Xavier D., Probstfield J., Riddle M. C., et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial // *Lancet Neurol*. 2020. Vol. 19. Is. 7. P. 582–590. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30174-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(20)30174-9/fulltext) (дата обращения: 01.06.2026). DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30174-9.

30. Hendershot C. S., Bremmer M. P., Paladino M. B., Kostantinis G., Gilmore T. A., Sullivan N. R., Tow A. C., Dermody S. S., Prince M. A., Jordan R., McKee S. A., Fletcher P. J., Claus E. D., Klein K. R. Once-weekly semaglutide in adults with alcohol use disorder: a randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry*. 2025. Vol. 82. Is. 4. P. 395–405. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39937469/> (дата обращения: 01.06.2026). DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.4789.

31. Bray J. J. H., Foster-Davies H., Salem A., Hoole A. L., Obaid D. R., Halcox J. P. J., Stephens J. W. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Diabetes Obes. Metab*. 2021. Vol. 23. Is. 8. P. 1806–1822. DOI: 10.1111/dom.14399.

32. Mosenzon O., Capehorn M. S., De Remigis A., Rasmussen S., Weimers P., Rosenstock J. Impact of semaglutide on high-sensitivity C-reactive protein: exploratory patient-level analyses of SUSTAIN and PIONEER randomized clinical trials // *Cardiovasc. Diabetol*. 2022. Vol. 21. Is. 1. P. 172. DOI: 10.1186/s12933-022-01585-7.

33. Strain W. D., Frenkel O., James M. A., Leiter L. A., Rasmussen S., Rothwell P. M., et al. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6 // *Stroke*. 2022. Vol. 53. Is. 9. P. 2749–2757. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037775.

34. Zhang X., Peng N., Zhang X., Zhu Z., Miao Y., Wu Y., Ling J., Li C., Gu W., Zhang J., et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with atrial fibrillation, cardiac arrest, and ventricular fibrillation: causal evidence from a drug target Mendelian randomization // *Diabetol. Metab. Syndr*. 2025. Vol. 17. Is. 1. P. 179. DOI: 10.1186/s13098-025-01712-w.

35. Lamos E. M., Malek R., Davis S. N. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome // *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2017. Vol. 10. Is. 4. P. 401–408. DOI: 10.1080/17512433.2017.1292125.

36. Gerstein H. C., Sattar N., Rosenstock J., Ramasundarahettige C., Pratley R., Lopes R. D., Lam C. S. P., Khurmi N. S., Heenan L., Del Prato S., et al. Cardiovascular and renal outcomes with

efpeglenatide in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 385. Is. 10. P. 896–907. DOI: 10.1056/NEJMoa2108269.

37. Solomon S. D., Ostrominski J. W., Wang X., Shah S. J., Borlaug B. A., Butler J., Davies M. J., Kitzman D. W., Verma S., Abildstrom S. Z., et al. Effect of semaglutide on cardiac structure and function in patients with obesity-related heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2024. Vol. 84. Is. 17. P. 1587–1602. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.08.021.

38. Deanfield J., Verma S., Scirica B. M., Kahn S. E., Emerson S. S., Ryan D., Lingvay I., Colhoun H. M., Plutzky J., Kosiborod M. N., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial // Lancet. 2024. Vol. 404. Is. 10454. P. 773–786. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.