



Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Двойной агонист рецепторов ГИП/ГПП-1 тирзепатид – новая инкретиновая вершина

И.В. Глинкина, к.м.н.

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Глинкина, irina_glinkina@rambler.ru

Для цитирования: Глинкина И.В. Двойной агонист рецепторов ГИП/ГПП-1 тирзепатид – новая инкретиновая вершина. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (12): 26–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-12-26-36

Сахарный диабет (СД) 2 типа и ожирение – хронические заболевания, признанные неинфекционными пандемиями нашего времени. Основными причинами колоссальной распространенности ожирения и СД 2 типа являются снижение физической активности, вестернизация образа жизни и старение населения. Ожирение и СД 2 типа остаются ведущими причинами развития тяжелой коморбидной патологии – атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности, являющихся основными причинами смерти в современном мире. В связи с этим сохраняет актуальность поиск эффективных терапевтических стратегий управления данными состояниями. Статья посвящена тирзепатиду – первому двойному агонисту рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Рассматриваются физиологическая роль инкретинов – ГПП-1 и ГИП, обладающих панкреатическим и внепанкреатическим воздействием, их влияние на углеводный обмен, а также негликемические эффекты. Обсуждаются фармакокинетические и фармакодинамические свойства тирзепатида. Представлены результаты клинических исследований эффективности, безопасности и переносимости тирзепатида у пациентов с СД 2 типа, избыточным весом/ожирением, а также его роль в улучшении прогноза у пациентов с СД 2 типа, АССЗ, метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, синдромом обструктивного апноэ сна. Помимо основного действия, направленного на улучшение гликемического контроля и снижение массы тела, отмечены такие его эффекты, как снижение артериального давления и улучшение липидного профиля. Кроме того, показаны перспективы применения тирзепатида, в настоящее время оцениваемые в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, избыточный вес, ожирение, гликемический контроль, снижение веса, двойной агонист рецепторов ГИП/ГПП-1, тирзепатид

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа и ожирение – хронические заболевания, которые называют неинфекционной эпидемией XXI в. Согласно данным Международной диабетической федерации, на сегодняшний день СД страдают 589 млн лиц в возрасте от 20 до 79 лет. К 2050 г. количество пациентов с СД может достичь 852,5 млн [1]. Большинство диагностированных случаев приходится на СД 2 типа, что обусловлено высокой распространенностью избыточной массы тела/ожирения, гиподинамией и старением населения. Так, в настоящее время более чем у 1 млрд человек, или у каждого восьмого, имеет место ожирение, у 43% взрослого населения – избыточная масса тела. Согласно отчетам по базе данных клинико-эпидемиологического

мониторинга СД, на начало 2026 г. в Российской Федерации число пациентов с СД 2 типа составляло более 5,3 млн [2].

Ожирение и СД 2 типа вследствие общего патогенетического звена – инсулинорезистентности – ассоциированы с кластером факторов риска атеросклероза: артериальной гипертензией, метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП), атерогенной дислипидемией и др., что существенно увеличивает риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Кроме этого, неудовлетворительный гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа приводит к формированию хронических осложнений, потере трудоспособности, ранней инвалидизации, снижению качества жизни и преждевременной смерти [3–5].



Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику новых классов препаратов, направленных как на снижение и поддержание массы тела, так и на улучшение гликемического контроля и сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД 2 типа и/или избыточной массой тела/ожирением являются одной из актуальнейших задач.

Физиологическая роль глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида

О существовании инкретинов – гормонов, вырабатываемых клетками желудочно-кишечного тракта, – известно с первой трети XX в. Однако их роль в гомеостазе глюкозы стала понятна относительно недавно – в 60-х гг. прошлого века, когда появилась возможность определять уровень инсулина в плазме [6].

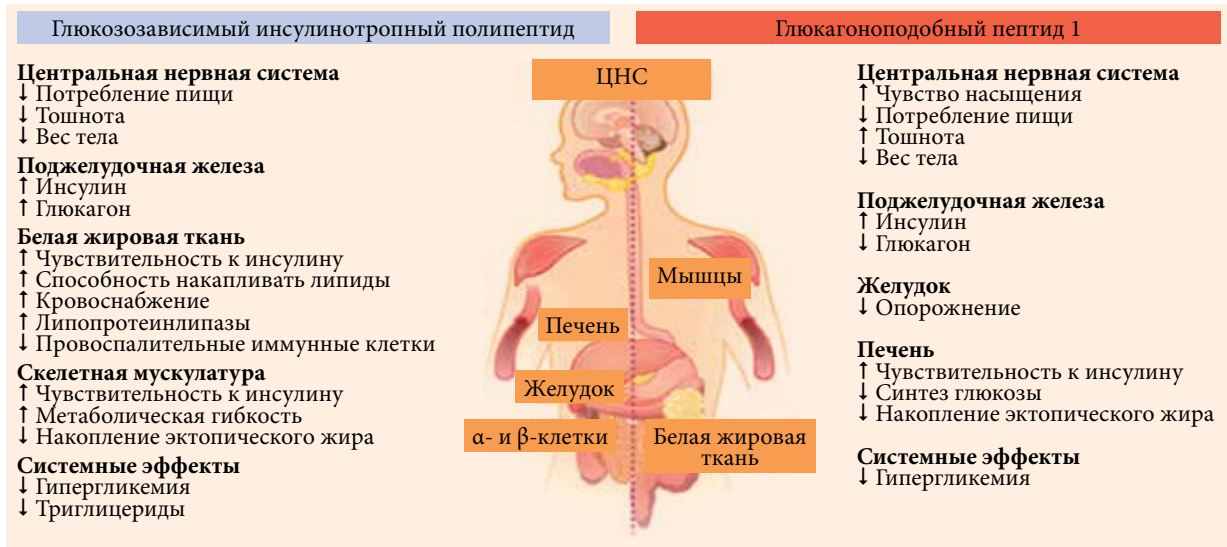
Такие инкретины, как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), или желудочный ингибирующий пептид, относятся к суперсемейству глюкагона [7]. Оба инкретина высвобождаются энтероэндокринными клетками, расположенными в эпителиальной ткани кишечника, в ответ на поступление пищи.

Глюкагоноподобный пептид 1 секретируется преимущественно L-клетками подвздошной и толстой кишки, однако он может высвобождаться и из ядра одиночного тракта центральной нервной системы (ЦНС) [6]. Рецепторы к ГПП-1 обнаружены в α- и β-клетках поджелудочной железы, почках, сердце, желудке, легких, периферической и центральной нервной системе [6]. ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы в ответ на уровень глюкозы и подавляет секрецию глюкагона α-клетками, замедляет опорожнение желудка, способствует увеличению чувства насыщения и снижению потребления пищи, что приводит к уменьшению массы тела (рисунок) [6, 8].

Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид секретируется K-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки [6, 9]. Рецепторы к ГИП представлены не только в островковых клетках поджелудочной железы, но и в жировой ткани, а также в головном мозге [7]. Данный инкретин стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина и глюкагона, усиливает липогенез и чувствительность к инсулину жировой ткани, снижает тошноту и аппетит, а также обладает многочисленными негликемическими эффектами, воздействуя на кардиомиоциты, эндотелий сосудов и скелетную мускулатуру [8, 10, 11].

Оба инкретина – ГПП-1 и ГИП – играют ключевую роль в поддержании нормального гомеостаза глюкозы прежде всего за счет стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина, получившей название инкретинового эффекта [6]. Однако нативные ГПП-1 и ГИП подвергаются расщеплению дипептидилпептидазой 4 (ДПП-4) – ферментом, содержащимся в энтероцитах. Так, период полужизни ГИП достигает 5–7 минут, ГПП-1 – 1–2 минуты [12]. Оба инкретина выводятся почками [12].

У пациентов с СД 2 типа инкретиновый эффект снижен [13]. Необходимо отметить, что в отношении секреции ГПП-1 у пациентов с СД 2 типа были получены противоречивые данные. Так, в одних исследованиях продемонстрировано умеренное нарушение секреции ГПП-1, в других – нормальная или даже повышенная его секреция. Вместе с тем во всех исследованиях отмечена выраженная резистентность β-клеток поджелудочной железы к стимулирующему эффекту ГПП-1, что обуславливает уменьшение постпрандиальной секреции инсулина [13, 14]. У больных СД 2 типа также было показано снижение инсулиотропного действия ГИП, что объясняется снижением числа и/или чувствительности рецепторов ГИП [15]. В исследованиях на животных установлено, что совместное применение агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) и ГИП (арГИП) может снижать



Эффекты ГИП и ГПП-1 на органы и системы [8]



потребление пищи и массу тела в большей степени, чем использование любого из этих препаратов по отдельности. Это указывает на их синергический эффект [16, 17]. Доказано также, что комбинированный прием арГПП-1 и арГИП обладает большей сахароснижающей эффективностью по сравнению с использованием арГПП-1 и арГИП по отдельности и оказывает синергический эффект в снижении массы тела [18, 19]. Как следствие, был разработан новый класс препаратов – двойных агонистов рецепторов ГИП/ГПП-1 (арГИП/ГПП-1), также называемых твинкретинами.

Тирзепатид: строение молекулы, фармакокинетика/фармакодинамика, механизм действия

Тирзепатид – первый двойной арГИП/ГПП-1, разработанный и зарегистрированный для лечения СД 2 типа и ожирения. Тирзепатид является модифицированным белком, созданным на основе нативной последовательности ГИП. Он состоит из 39 аминокислот и присоединенного фрагмента двухосновной С20-жирной кислоты, обеспечивающего его связывание с альбумином, что продлевает период полувыведения препарата и позволяет вводить его подкожно один раз в неделю [20].

Тирзепатид обладает высокой селективностью и аффинностью с рецепторами ГПП-1 и ГИП. Он усиливает как первую, так и вторую глюкозозависимую фазы секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также подавляет секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы, что приводит к снижению как тощаковой, так и постпрандиальной гликемии. Кроме того, тирзепатид регулирует аппетит и замедляет моторику желудочно-кишечного тракта, что способствует повышению чувства насыщения, уменьшению потребления пищи и снижению массы тела за счет сокращения количества жировой ткани [21].

В исследованиях фармакокинетики фармакокинетический профиль тирзепатида был сопоставим у пациентов с СД 2 типа и здоровых добровольцев.

Тирзепатид вводится подкожно. При этом он обладает 80%-ной биодоступностью независимо от области введения: в живот, плечо или бедро [20]. Максимальная концентрация активного вещества в плазме достигается в течение 72 часов [20]. Тирзепатид обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови, составляющей 99%. Период полувыведения препарата составляет приблизительно пять дней, что позволяет вводить его один раз в неделю. Метаболизм тирзепатида происходит путем протеолиза, β -окисления С20-жирнокислотной части и гидролиза амида [20]. Важно отметить, что тирзепатид не метаболизируется через систему цитохрома Р450 (СYP450), что снижает вероятность лекарственных взаимодействий. Препарат выводится с мочой и калом. В проведенных исследованиях фармакокинетические параметры тирзепатида не зависели от наличия почечной (терминальная стадия) и печеночной (класс С по шкале

Чайлда – Пью) недостаточности, а также от возраста, пола, расы, этнической принадлежности или массы тела исследуемых [20].

Применение при сахарном диабете 2 типа

Эффективность и безопасность тирзепатида в виде моно- и комбинированной терапии с другими классами сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 типа были изучены в программе клинических исследований SURPASS 1–5 фазы III [22–26]. Сердечно-сосудистая безопасность и влияние тирзепатида на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа оценивались в пятилетнем клиническом исследовании SURPASS-CVOT [27].

Монотерапия

Монотерапия тирзепатидом оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SURPASS-1 фазы III [22]. В него были включены 478 пациентов с СД 2 типа, не получавших сахароснижающей терапии. Из них 48% – женщины. Средний возраст участников исследования составлял 54,1 года, вес – 85,9 кг, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 7,94%. Больные были рандомизированы на группы тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг, 15 мг или плацебо, которые вводили один раз в неделю в течение 40 недель. К 40-й неделе терапия тирзепатидом во всех дозах привела к значительному снижению уровня HbA1c по сравнению с применением плацебо – -1,87, -1,89 и -2,07 против +0,04% соответственно ($p < 0,0001$). Кроме того, было отмечено уменьшение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) и достижение индивидуальных целей лечения у большинства получавших тирзепатид. В группах тирзепатида снижение массы тела оказалось статистически значимым по сравнению с группой плацебо – -7,9, -9,3 и -11,0 против -0,9% соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами терапии тирзепатидом были тошнота (12–18 против 6% при применении плацебо), диарея (12–14 против 8%) и рвота (2–6 против 2%). Все побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта были легкой или умеренной степени тяжести, их частота и выраженность уменьшались со временем. При применении тирзепатида не сообщалось о развитии клинически значимой или тяжелой гипогликемии.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало эффективность монотерапии тирзепатидом у пациентов с СД 2 типа.

Комбинация с метформинном

Комбинация тирзепатида с метформинном оценивалась в исследовании SURPASS-2 [23]. В открытом рандомизированном исследовании были включены 1879 пациентов с СД 2 типа, не достигших удовлетворительного гликемического контроля на фоне терапии метформинном в дозе ≥ 1500 мг/сут. 53% участников исследования составляли женщины. Средний возраст больных – 56,6 года, вес – 93,7 кг, уровень HbA1c – 8,28%. Пациенты были рандомизированы



на группы тирзепатида в дозах 5 мг/нед, 10 мг/нед или 15 мг/нед либо семаглутида в дозе 1 мг/нед. Данные препараты добавляли к исходной терапии метформином. Через 40 недель терапия тирзепатидом в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг привела к снижению уровня HbA1c на 2,01, 2,24 и 2,30% соответственно, а терапия семаглутидом в дозе 1 мг – на 1,86% ($p = 0,02$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$ для разных доз тирзепатида по сравнению с семаглутидом). Сопоставимая динамика отмечена в отношении уровня ГПН. Снижение массы тела при применении тирзепатида было дозозависимым и превосходило таковое при использовании семаглутида – -7,6, -9,3, -11,2 против -5,7 кг ($p < 0,001$ для всех сравнений). Наиболее частыми побочными эффектами при применении тирзепатида и семаглутида были желудочно-кишечные расстройства: тошнота (17–22 против 18%), диарея (13–16 против 8%), рвота (6–10 против 8%) и снижение аппетита (7–9 против 5%). Все побочные эффекты были легкой или умеренной степени тяжести, их частота и выраженность уменьшались со временем.

Таким образом, в данном исследовании была продемонстрирована большая эффективность терапии тирзепатидом по сравнению с терапией семаглутидом в комбинации с метформином у пациентов с СД 2 типа.

Комбинация с метформином/ингибиторами натрий-глюкозного контранспортера 2

Исследование SURPASS-3 фазы III было посвящено оценке терапии тирзепатидом в комбинации с метформином/ингибиторами натрий-глюкозного контранспортера 2 (иНГЛТ-2) [24]. В открытом рандомизированном исследовании длительностью 52 недели были включены 1444 взрослых пациента с СД 2 типа, ранее не получавших препараты инсулина и не достигших целевых показателей гликемического контроля на фоне терапии метформином с или без иНГЛТ-2. В данном исследовании количество женщин составило 44%. Средний возраст больных – 57,4 года, вес – 94,3 кг, уровень HbA1c – 8,17%. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 на группы введения тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг раз в неделю или инсулина деглудек ежедневно (титрация дозы инсулина до уровня ГПН менее 5,0 ммоль/л). Через 52 недели уровень HbA1c снизился на 1,93, 2,20 и 2,37% в группах тирзепатида в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг соответственно и на 1,34% в группе инсулина деглудек ($p < 0,0001$ для всех сравнений). В группах тирзепатида большее количество пациентов достигли уровня HbA1c менее 7% по сравнению с группой инсулина деглудек. В каждой группе треть пациентов в дополнение к метформину получала иНГЛТ-2. Различий в гликемическом контроле между получавшими метформин с иНГЛТ-2 или только метформин не наблюдалось. Терапия тирзепатидом привела к снижению массы тела, в то время как терапия инсулином деглудек – к ее увеличению. Различия между группами составило от -9,8 до -15,2 кг ($p < 0,0001$ для всех сравнений).

Частота случаев развития тошноты (12–24 против 2%), диареи (15–17 против 4%), рвоты (6–10 против 1%) и снижения аппетита (6–12 против 1%) была выше при применении тирзепатида в любой дозе по сравнению с использованием инсулина деглудек. Клинически значимая или тяжелая гипогликемия зарегистрирована у 1–2% получавших тирзепатид. Таковая имела место у 7% применявших инсулин деглудек.

Таким образом, добавление тирзепатида к терапии метформином и иНГЛТ-2 приводило к большему снижению уровня HbA1c и массы тела при меньшей частоте гипогликемических эпизодов, однако сопровождалось более высокой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов.

Комбинация с пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском

В открытом рандомизированном исследовании SURPASS-4 фазы III длительностью 52 недели были включены 2002 взрослых больных СД 2 типа с АССЗ или высоким сердечно-сосудистым риском, ранее не получавших препараты инсулина и не достигших целевых показателей гликемического контроля на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) (метформин, иНГЛТ-2, препараты сульфонилмочевины в любой комбинации) [25]. Среди участников исследования было 38% женщин. Средний возраст пациентов составлял 63,6 года, вес – 90,3 кг, уровень HbA1c – 8,52%. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:3 на введение тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг ежедневно или инсулина гларгина ежедневно (титрация дозы инсулина до уровня ГПН менее 5,5 ммоль/л). Одним из оцениваемых исходов была частота возникновения первого сердечно-сосудистого события: транзиторной ишемической атаки, реваскуляризации коронарных артерий, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смертей. Через 52 недели уровень HbA1c снизился на 2,24, 2,43 и 2,58% в группах тирзепатида в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг соответственно и на 1,44% в группе инсулина гларгина ($p < 0,0001$ для всех сравнений). В группах тирзепатида большее количество пациентов достигли уровня HbA1c менее 7% по сравнению с группой инсулина гларгин, при этом в них имели место и более низкие значения ГПН. Снижение веса на фоне терапии тирзепатидом было дозозависимым и превосходило таковое при применении инсулина гларгина – -9,0, -11,4 и -13,5 кг соответственно ($p < 0,0001$ для всех сравнений). За время исследования зарегистрировано 109 сердечно-сосудистых событий, риск возникновения которых был сопоставим в обеих группах (отношение рисков (ОР) 0,74 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,51–1,08). Частота случаев тошноты (12–23 против 2%), диареи (13–22 против 4%), рвоты (5–9 против 2%) и снижения аппетита (9–11 против < 1%) была выше при применении тирзепатида в любой дозе по сравнению



с использованием инсулина гларгин. Клинически значимая или тяжелая гипогликемия зарегистрирована у 8% пациентов, получавших тирзепатид. Среди получавших инсулин гларгин таких было 19%.

Исследование показало, что у пациентов с СД 2 типа и АССЗ или высоким сердечно-сосудистым риском терапия тирзепатидом приводила к большему снижению уровня HbA1c и веса, чем терапия инсулином гларгин, без увеличения риска развития сердечно-сосудистых событий.

Комбинация с базальным инсулином

В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование SURPASS-5 фазы III длительностью 40 недель были включены 475 взрослых пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин гларгин в комбинации с ПССП и не достигших целевых показателей гликемического контроля [26]. Среди участников исследования было 44% женщин. Средний возраст больных составлял 61 год, вес – 95,2 кг, уровень HbA1c – 8,31%. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 на введение тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг или плацебо в дополнение к инсулину гларгину в максимально переносимой дозе. На 40-й неделе терапия тирзепатидом в дозах 10 мг и 15 мг способствовала значительному снижению уровня HbA1c по сравнению с применением плацебо – -2,40 и -2,34 против -0,86% соответственно ($p < 0,001$ для обеих доз тирзепатида). В группах тирзепатида пациенты чаще достигли уровня HbA1c менее 7% и имели более низкие значения ГПН по сравнению с группой плацебо. Снижение веса на фоне терапии тирзепатидом было дозозависимым и составило 5,4, 7,5 и 8,8% соответственно. В группе плацебо, наоборот, отмечено увеличение веса на 1,6% ($p < 0,001$). Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении тирзепатида были тошнота (12,9–18,3 против 2,5% на фоне приема плацебо), диарея (12,1–20,8 против 10,0%), рвота (6,9–12,5 против 2,5%), снижение аппетита (6,9–14,2 против 1,7%). Клинически значимая или тяжелая гипогликемия была зарегистрирована у 14,2–19,3% пациентов, получавших тирзепатид, и у 12,5% пациентов, получавших плацебо.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности улучшения гликемического контроля при добавлении тирзепатида к терапии базальным инсулином в комбинации с ПССП у пациентов с СД 2 типа.

Влияние терапии тирзепатидом на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями

В двойное слепое исследование SURPASS-CVOT были включены 13 165 пациентов с СД 2 типа и АССЗ [27]. Из них 29,0% составляли женщины. Средний возраст больных – 64,1 года, индекс массы тела (ИМТ) – 32,6 кг/м², уровень HbA1c – 8,4%, длительность СД – 14,7 года. В качестве препарата сравнения выбран арГПП-1 дулаглутид, ассоциированный

со снижением частоты сердечно-сосудистых событий. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения в дополнение к исходной сахароснижающей терапии еженедельных подкожных инъекций тирзепатида (до 15 мг) или дулаглутида (1,5 мг). В группу тирзепатида было включено 6586 пациентов, в группу дулаглутида – 6579. Первичной конечной точкой стала комбинированная конечная точка, включавшая смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения. Первичной конечной точки достиг 801 (12,2%) пациент в группе тирзепатида и 862 (13,1%) пациента в группе дулаглутида (ОР 0,92 (95,3% ДИ 0,83–1,01); $p = 0,003$ для не меньшей эффективности и $p = 0,09$ для превосходства). Частота нежелательных явлений была сопоставимой в обеих группах, однако в группе тирзепатида наблюдалось большее число желудочно-кишечных нежелательных явлений.

Таким образом, у пациентов с СД 2 типа и АССЗ тирзепатид не уступал дулаглутиду по комбинированному показателю смертности от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта, что свидетельствует не только о сердечно-сосудистой безопасности тирзепатида, но и о снижении риска развития сердечно-сосудистых событий и смерти на фоне его применения в этой особенно уязвимой группе больных.

Место в современных рекомендациях по лечению сахарного диабета 2 типа

Эксперты Американской диабетической ассоциации, Американской ассоциации клинических эндокринологов/Американского колледжа эндокринологов, Европейской ассоциации по изучению диабета рекомендуют использовать тирзепатид в качестве дополнения не только к метформину, но и к другим сахароснижающим препаратам для улучшения гликемического контроля, особенно при наличии у пациентов избыточного веса или ожирения, АССЗ, высокого риска развития гипогликемии или тяжелой гипогликемии в анамнезе [28–30].

Тирзепатид был включен в 12-е издание Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, актуализированных Российской ассоциацией эндокринологов в 2025 г. Согласно указанному документу, тирзепатид может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, за исключением ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4) вследствие нерациональности этого сочетания, и препаратами инсулина [31]. В нем также подчеркнута, что терапия тирзепатидом будет иметь преимущества у пациентов с СД 2 типа и ожирением, МАЖБП, гипогликемиями в анамнезе.

Терапия избыточного веса и ожирения

С целью оценки эффективности и безопасности применения тирзепатида для лечения избыточного веса/ожирения была разработана программа клинических исследований SURMOUNT 1–4 [32–35].



В исследованиях SURMOUNT-1, SURMOUNT-3 и SURMOUNT-4 исходные характеристики и демографические данные участников были сопоставимы: 63–70% составляли женщины, средние значения ИМТ – 38,0–38,6 кг/м², средний возраст – 45–48 лет, у 31–37% не было каких-либо осложнений, связанных с ожирением. В исследовании SURMOUNT-2 у всех участников имел место СД 2 типа (средний уровень HbA1c – 8%, средняя продолжительность заболевания – 8,5 года). При этом женщин было меньше – 51%. Пациенты в исследовании SURMOUNT-2 были старше (средний возраст – 54,2 года), исходно имели более низкие значения ИМТ (36,1 кг/м²) и большее число осложнений, ассоциированных с ожирением [32–36].

В исследованиях SURMOUNT-1 и SURMOUNT-2 использовались фиксированные дозы тирзепатида, тогда как в исследованиях SURMOUNT-3 и SURMOUNT-4 препарат применяли в максимально переносимой дозе (10 мг или 15 мг) [37].

В исследовании SURMOUNT-1 приняли участие 2539 пациентов. Их рандомизировали для получения тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг или плацебо в течение 72 недель в сочетании с умеренно интенсивным изменением образа жизни (диета с дефицитом 500 ккал/сут плюс физическая активность 150 мин/нед). Наблюдение за пациентами с предиабетом (n = 1032) было продлено до 176 недель, чтобы обеспечить достаточное время для выявления потенциальных различий в прогрессировании СД 2 типа, оценки долгосрочных изменений веса и безопасности тирзепатида [32].

В исследовании SURMOUNT-2 были включены 938 пациентов с СД 2 типа и ИМТ ≥ 27 кг/м², которые были рандомизированы на группы еженедельного введения тирзепатида в дозах 10 мг и 15 мг или плацебо в течение 72 недель. В исследование не включали больных, находившихся на терапии препаратами инсулина, арГПП-1 и иДПП-4. Всем пациентам была рекомендована модификация образа жизни (диета с дефицитом 500 ккал/сут плюс физическая активность 150 мин/нед), аналогичная предложенной в исследовании SURMOUNT-1 [33].

В исследовании SURMOUNT-3 длительностью 84 недели оценивались безопасность и эффективность тирзепатида в максимально переносимой дозе (10 мг или 15 мг) у лиц с избыточным весом/ожирением, у которых после 12-недельной программы модификации образа жизни вес снизился на 5% и более [34]. В 12-недельную программу модификации образа жизни (подготовительный период), включавшую очные консультации по изменению образа жизни, в том числе когнитивно-поведенческую терапию, низкокалорийную диету (1200 ккал/сут для женщин и 1500 ккал/сут для мужчин) и рекомендации по умеренной физической активности длительностью 150 мин/нед, были включены 806 пациентов. Достигшие к концу 12-недельного подготовительного периода снижения веса на 5% и более от исходного уровня (n = 579) были рандомизированы в группы

терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе 10 мг или 15 мг или плацебо, проводившейся в течение 72 недель [34].

Исследование SURMOUNT-4 длительностью 88 недель было посвящено сравнению безопасности и эффективности тирзепатида в максимально переносимой дозе 10 мг или 15 мг и плацебо, применяемых для поддержания снижения веса после 36-недельного открытого подготовительного периода приема тирзепатида [35]. После 36-недельного подготовительного периода 670 пациентов были рандомизированы либо в группу тирзепатида, либо в группу плацебо. На протяжении всего исследования больные получали консультации по модификации образа жизни, поощряющие здоровое, сбалансированное питание и физическую активность.

Во всех клинических исследованиях SURMOUNT применялись одинаковые схемы титрации дозы тирзепатида. Так, стартовая доза составляла 2,5 мг/нед, далее она постепенно увеличивалась на 2,5 мг каждые четыре недели до рекомендованной в протоколе дозы [32–35].

Эффективность в снижении веса

В исследовании SURMOUNT-1 через 72 недели среднее снижение веса составило 16% при применении тирзепатида в дозе 5 мг, 21,4% при применении тирзепатида в дозе 10 мг и 22,5% при применении тирзепатида в дозе 15 мг [32]. На фоне применения плацебо масса тела снизилась на 2,4%. Через 72 недели в группе тирзепатида снизили вес на 5% и более 89–96% больных, в группе плацебо – 29%. Важно отметить, что терапия тирзепатидом в дозе 15 мг позволила 90% пациентов достичь снижения веса на 10% и более, 78% пациентов – на 15% и более, 63% пациентов – на 20% и более. При использовании плацебо таковых насчитывалось 13,5, 6,0 и 1,3% (p < 0,001 для всех сравнений). У пациентов с предиабетом, включенных в исследование SURMOUNT-1, также было продемонстрировано устойчивое снижение массы тела при применении тирзепатида в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг, составившее 15,4, 19,9 и 22,9% соответственно, по сравнению с получавшими плацебо, у которых вес снизился на 2,1% (p < 0,001 для всех сравнений) [30]. Более того, снижения веса на 10% и более в группе тирзепатида достигли 71–89% пациентов, в группе плацебо – 15%, снижения веса на 15% и более достигли 47–79 и 8% пациентов соответственно, снижения веса на 20% и более – 28–63 и 4% (p < 0,001 для всех сравнений) [32].

В исследовании SURMOUNT-1 у 160 лиц с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии оценивалось изменение состава тела через 72 недели лечения [32]. Терапия тирзепатидом привела к снижению как общей жировой массы тела (на 33,9 по сравнению с 8,2% в группе плацебо), так и общей мышечной массы (на 10,9 против 2,6% соответственно) (p < 0,001 для всех сравнений). Однако соотношение общей жировой массы и общей мышечной массы снизилось больше в группе тирзепатида



(с 0,93 до 0,70), чем в группе плацебо (с 0,95 до 0,88) ($p < 0,001$ для всех сравнений) [32, 38]. В исследовании SURMOUNT-1 в группах тирзепатида также зарегистрировано клинически значимое уменьшение окружности талии – на 14,6–19,9 см. В группе плацебо оно составило 3,4 см ($p < 0,001$ для всех сравнений) [32].

В исследовании SURMOUNT-2 длительностью 72 недели, включавшем пациентов с избыточным весом/ожирением и СД 2 типа, вес в среднем уменьшился на 13,4% на фоне терапии тирзепатидом в дозе 10 мг, на 15,7% на фоне терапии тирзепатидом в дозе 15 мг, на 3,3% при приеме плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений). Важно отметить, что 81,6% пациентов, получавших тирзепатид в дозе 10 мг, и 86,4% пациентов, получавших тирзепатид в дозе 15 мг, достигли снижения веса на 5% и более, в то время как в группе плацебо таковых насчитывалось 30,6% ($p < 0,001$ для всех сравнений) [33]. Снижение веса на 10% и более отмечено у 63–70% пациентов, получавших тирзепатид, по сравнению с 8,7% пациентов, получавших плацебо. Уменьшение массы тела на 15% и более зарегистрировано у 41–52% пациентов в группе тирзепатида и 2,6% пациентов в группе плацебо. У 23–34% пациентов в группе тирзепатида и 1% пациентов в группе плацебо масса тела снизилась на 20% и более ($p < 0,001$ для всех сравнений) [33].

В исследовании SURMOUNT-3 пациенты, потерявшие 5% массы тела и более в течение подготовительного периода с помощью интенсивной программы изменения образа жизни, были рандомизированы в группы тирзепатида в максимально переносимой дозе 10 мг или 15 мг либо плацебо, применяемых в течение последующих 72 недель. Для рандомизированных участников исследования среднее снижение веса в течение 12-недельного подготовительного периода составило 6,9%. С начала подготовительного периода до окончания исследования (с 0-й до 84-й недели) масса тела в среднем уменьшилась на 26,6% при терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе и 3,8% при применении плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений) [34]. В общей сложности с момента рандомизации (с 12-й до 84-й недели) 94,4% пациентов в группе тирзепатида в максимально переносимой дозе достигли снижения веса на 5% и более по сравнению с 10,7% пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$). Кроме того, с момента рандомизации 88,0, 73,9 и 54,9% больных в группе тирзепатида в максимально переносимой дозе достигли снижения веса ≥ 10 , ≥ 15 и $\geq 20\%$ соответственно по сравнению с 4,8, 2,1 и 1,0% в группе плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений) [34].

В исследовании SURMOUNT-4 оценивалось влияние продолжения или прекращения терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе на поддержание веса после начального открытого 36-недельного подготовительного периода терапии тирзепатидом. С начала подготовительного периода до окончания исследования (с 0-й до 88-й недели) вес в среднем снизился на 26,0% при продолжении применения

тирзепатида в максимально переносимой дозе и на 9,5% при переводе на плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений) [35]. Среднее снижение веса с момента рандомизации (с 36-й до 88-й недели) составило 6,7% при продолжении терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе, в то время как прекращение его применения ассоциировалось с увеличением массы тела на 14,8% ($p < 0,001$ для всех сравнений) [35].

Влияние на факторы риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с избыточным весом/ожирением

Гликемия

В исследовании SURMOUNT-1 были включены 40,6% пациентов с предиабетом [32]. Через 72 недели у 95% лиц с предиабетом, получавших терапию тирзепатидом, зарегистрирована конверсия в состояние нормогликемии. Таковая отмечена у 62% в группе плацебо. Через 176 недель с момента включения в исследование у 13,3% пациентов с предиабетом и избыточным весом/ожирением в группе плацебо диагностирован СД 2 типа. Среди получавших тирзепатид в разных дозах было отмечено только 1,3% случаев развития данного заболевания. Таким образом, риск прогрессирования предиабета в СД 2 типа на фоне терапии тирзепатидом снизился на 93% [39]. Важно также отметить, что 91,5% получавших тирзепатид достигли нормогликемии по сравнению с 59% применявших плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений) [39].

В исследовании SURMOUNT-2 приняли участие лица с избыточным весом/ожирением и СД 2 типа, получавшие ПССП (за исключением арГПП-1, иДПП-4 и препаратов инсулина) [33]. В результате терапии тирзепатидом в дозе 10 мг или 15 мг уровень HbA1c снизился на 2,1–2,2% и 84–87% участников исследования достигли уровня HbA1c 6,5% и менее. В группе плацебо таковых было 16% ($p < 0,001$ для всех сравнений) [33].

Влияние тирзепатида на гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа было изучено и в рамках программы клинических исследований SURPASS. Как было отмечено ранее, даже в минимальной терапевтической дозе (5 мг) тирзепатид продемонстрировал высокую эффективность как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими широко используемыми сахароснижающими препаратами. При этом его эффект превосходил эффект семаглутида в дозе 1 мг, инсулина деглудек и инсулина гларгин [22–26].

Артериальное давление, липидный профиль и десятилетний риск развития сердечно-сосудистых событий

В программе клинических исследований SURMOUNT отмечено снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД). Систолическое АД в группах тирзепатида в среднем снизилось на 5,9–10,5 мм рт. ст., в группах плацебо – на 0,9–2,4 мм рт. ст. Диастолическое АД в группах тирзепатида в среднем уменьшилось на 2,1–6,2 мм рт. ст., в группах плацебо – на 0,3–1,7 мм рт. ст. Аналогичная динамика наблюдалась при проведении суточного



мониторирования АД в подгруппе из 600 участников исследования SURMOUNT-1 ($p < 0,001$ для всех сравнений) [40].

На фоне терапии тирзепатидом в программе клинических исследований SURMOUNT отмечено улучшение липидного профиля, особенно уровня триглицеридов. Субанализ результатов исследования SURMOUNT-1 в отношении изменения десятилетнего риска развития АССЗ при применении тирзепатида по сравнению с применением плацебо у пациентов без АССЗ в анамнезе показал, что при включении в исследование медиана десятилетнего риска формирования АССЗ была низкой – 1,5–1,6% [41]. Относительное изменение риска от исходного уровня к 72-й неделе было больше для тирзепатида (-23,5– -16,4%), чем для плацебо (+12,7%).

Безопасность и переносимость терапии тирзепатидом у пациентов с избыточным весом/ожирением

В программе клинических исследований SURMOUNT, так же как в программе клинических исследований SURPASS, основными побочными эффектами терапии тирзепатидом были тошнота, диарея, рвота, запоры и боль в животе. Эти нежелательные явления, как правило, были легкой или умеренной степени тяжести. Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 5–9% пациентов на терапии тирзепатидом и 3–7% получавших плацебо. Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, зафиксированы у 4,0–10,5% в группах тирзепатида и 2,1–4,0% в группах плацебо [32–35].

В течение 72 недель частота случаев подтвержденного панкреатита в исследованиях SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 и SURMOUNT-3 в группах тирзепатида составила 0,21% (6/2806 участников), в группах плацебо – 0,24% (3/1250 участников). Однако в исследовании SURMOUNT-4 случаи развития панкреатита отсутствовали.

Тяжелая форма желчнокаменной болезни в программе клинических исследований SURMOUNT зарегистрирована у 0,7–1,7% пациентов в группах тирзепатида и 0–1% пациентов в группах плацебо.

Частота выявления злокачественных новообразований была сопоставима между группами тирзепатида и плацебо – 0,5–1,7 и 1–2% соответственно. При этом не было случаев развития медуллярного рака щитовидной железы и рака поджелудочной железы [32–35].

Оценка безопасности и эффективности при лечении специфических осложнений ожирения

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – наиболее распространенное хроническое заболевание печени. Оно развивается практически у 75% пациентов с ожирением. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени существенно увеличивает риск фиброза печени и смерти, а также ассоциируется с повышенным риском формирования АССЗ. В исследовании SURPASS-3 сравнивали влияние терапии тирзепатидом и инсулином деглудек

на снижение содержания жира в печени у пациентов с СД 2 типа и МАЖБП [42]. Так, через 52 недели терапии тирзепатидом привела к снижению содержания жира в печени на 30–47% по сравнению с исходным уровнем, в то время как терапия инсулином деглудек – на 11% ($p < 0,001$ для всех сравнений).

В исследовании SYNERGY-NASH фазы II оценивались безопасность и эффективность тирзепатида у 190 пациентов, 58% из которых страдали СД 2 типа. У этих пациентов были диагностированы метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ) и фиброз печени, подтвержденные биопсией [43]. Лечение тирзепатидом в течение 52 недель было более эффективным, чем применение плацебо, в снижении активности МАСГ без ухудшения фиброза по результатам гистологии печени (44–62% в группе тирзепатида против 10% в группе плацебо) ($p < 0,001$ для всех сравнений) [43]. Улучшение фиброза на одну стадию и более без ухудшения течения МАСГ наблюдалось у 51–55% пациентов в группе тирзепатида по сравнению с 30% пациентов в группе плацебо [43]. Снижение массы тела после 52 недель применения тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг в исследовании SYNERGY-NASH составило 10,7–15,6% по сравнению с 0,8% при применении плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений) [43].

Синдром обструктивного апноэ сна

Ожирение является основным фактором риска развития синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). У 60–70% страдающих СОАС имеют место избыточный вес/ожирение. Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) отражает количество случаев остановки дыхания (апноэ) или поверхностного дыхания (гипопноэ) в течение часа. Как следствие, он является критерием как тяжести СОАС, так и эффективности лечения. СОАС средней и тяжелой степени (ИАГ > 15 событий/ч) связан с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, АССЗ, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и СД 2 типа [44]. СИПАП-терапия считается золотым стандартом лечения умеренного и тяжелого СОАС, однако приверженность ему часто бывает низкой. Оптимальное лечение СОАС и связанных с ним заболеваний помимо СИПАП-терапии включает снижение веса при ожирении/избыточном весе, которое способно уменьшить тяжесть СОАС, улучшить показатели насыщения крови кислородом и качество жизни [45–47].

Синдром обструктивного апноэ сна также считается независимым фактором риска раннего развития саркопении и саркопенического ожирения, при этом потеря мышечной массы может усугубить СОАС [48]. В исследованиях SURMOUNT-OSA фазы III сравнивалось влияние максимально переносимой дозы тирзепатида (10 мг или 15 мг) и плацебо на параметры СОАС у пациентов с ожирением (без СД 2 типа) и умеренным или тяжелым СОАС. Так, в исследовании SURMOUNT-OSA-1 пациенты не получали СИПАП-терапию, в исследовании SURMOUNT-OSA-2 – находились на СИПАП-терапии [49]. После 52 недель



терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе 10 мг или 15 мг среднее снижение веса в этих двух исследованиях составило 18–20%. В исследовании SURMOUNT-OSA-1 на фоне терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе ИАГ в среднем снизился на 27,4 события/ч (исходно – 51,5 события/ч), при применении плацебо – на 4,8 события/ч ($p < 0,001$ для всех сравнений). В исследовании SURMOUNT-OSA-2 через 52 недели терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе ИАГ в среднем уменьшился на 30,4 события/ч, терапии плацебо – на 6 событий/ч (исходно – 51,5 события/ч) ($p < 0,001$) [50]. Терапия тирзепатидом привела не только к снижению ИАГ на 50,7–58,7%, но и к улучшению показателей сна по результатам опроса пациентов ($p < 0,001$ для всех сравнений) [50].

Показания и противопоказания к применению, режим дозирования

Рекомендованная стартовая доза препарата и у пациентов с СД 2 типа, и у пациентов с ожирением составляет 2,5 мг/нед в течение четырех недель, с последующей титрацией до 5 мг/нед. В дальнейшем титрация по 2,5 мг проводится не менее чем через четыре недели от предыдущей титрации до достижения максимальной дозы 15 мг/нед с учетом переносимости терапии [31].

Тирзепатид противопоказан лицам с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы или синдромом множественной эндокринной неоплазии 2 типа, при любой известной гиперчувствительности к препарату, беременности и лактации, а также при диабетическом кетоацидозе. Препарат не требует коррекции дозы при почечной недостаточности, однако опыт его применения при данном состоянии в настоящее время ограничен. Замедление опорожнения желудка следует учитывать при планировании эндоскопических исследований, а также при планируемых оперативных вмешательствах. О приеме препарата необходимо информировать анестезиолога для оценки риска аспирации. У женщин фертильного возраста необходимо учитывать увеличение вероятности наступления беременности как в результате снижения веса, так и в результате возможного замедления всасывания оральных контрацептивов [31].

Российские препараты тирзепатида

С учетом высоких темпов роста распространенности СД 2 типа и ожирения в Российской Федерации крайне важное значение приобретают создание и внедрение в клиническую практику инновационных препаратов отечественного производства. В течение длительного времени российские фармацевтические компании успешно занимаются разработкой лекарственных средств, являющихся аналогами зарубежных препаратов, в том числе биологических молекул, таких как двойной арГИП/ГПП-1 тирзепатид. В 2026 г. в клиническую

практику был введен еще один препарат тирзепатида российского производства – Тирзеро® Слим (ООО «ПСК Фарма»). Сравнение физико-химических и биологических свойств препарата Тирзеро® Слим и оригинального препарата Мунджаро («Эли Лилли», США) во всех производимых дозах (2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг) подтвердило их аналогичность по всем исследуемым параметрам [51].

«ПСК Фарма» (в составе группы компаний «Рус Биофарм») – интегрированная российская биофармацевтическая компания, осуществляющая полный цикл производства лекарственных средств, включая синтез субстанций, для терапии социально значимых заболеваний в особой экономической зоне «Дубна». В рамках содействия реализации государственной стратегии импортозамещения и обеспечения лекарственного суверенитета страны «ПСК Фарма» разрабатывает и производит оригинальные лекарственные средства и сложные, впервые воспроизведенные отечественные препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Качество продукции «ПСК Фарма» – это не просто соответствие стандартам, а фундаментальный принцип, заложенный в основу каждого этапа создания лекарственных средств.

«ПСК Фарма» обладает многолетней экспертизой в разработке лекарств для терапии СД 2 типа и контроля веса. Она выпускает отечественные препараты на основе лираглутида (Весфол) и семаглутида (Инсудайв и Инсудайв Слим). Препарат Инсудайв вошел в топ-3 по объему бюджетного рынка в 2024–2025 гг.

Заключение

Эффективность и безопасность еженедельного подкожного введения двойного арГИП/ГПП-1 тирзепатида у пациентов с СД 2 типа и ожирением подтверждены в рамках программ клинических исследований SURPASS и SURMOUNT.

Тирзепатид открывает новую эру в фармакотерапии СД 2 типа и ожирения, поскольку снижение веса сопоставимо с результатами бариатрических операций, а улучшение гликемического контроля превосходит результаты применения других классов сахароснижающих препаратов. Кроме этого, тирзепатид воздействует на множество кардиометаболических факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, СОАС, МАЖБП, и улучшает сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа. В ближайшие годы ожидаются результаты исследований безопасности и эффективности тирзепатида у подростков с ожирением, у пациентов с хронической болезнью почек, у пациентов с ожирением и высоким риском развития АССЗ, у пациентов с ожирением и остеоартритом, что, вероятно, позволит расширить возможности применения тирзепатида в лечении пациентов с ожирением и СД 2 типа. 🌐



Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 11th ed. URL: https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025.pdf (дата обращения: 02.02.2026).
2. База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации. URL: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content> (дата обращения: 02.02.2026).
3. Klein S., Gastaldelli A., Yki-Järvinen H., Scherer P.E. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab.* 2022; 34 (1): 11–20.
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (5): 288–298.
5. Jin X., Qiu T., Li L., et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm. Sin.* 2023; 13 (6): 2403–2424.
6. Nauck M.A., Vardarli I., Deacon C.F., et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia.* 2011; 54 (1): 10–18.
7. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007; 132 (6): 2131–2157.
8. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Новые горизонты в управлении метаболическими заболеваниями: фокус на эффективность и безопасность тирзепатида. *FOCUS Эндокринология.* 2025; 6 (3): 12–23.
9. Christensen M.B., Gasbjerg L.S., Heimbürger S.M., et al. GIP's involvement in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Peptides.* 2020; 125: 170178.
10. 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.
11. Hayes M.R., Borner T., De Jonghe B.C. The role of GIP in the regulation of GLP-1 satiety and nausea. *Diabetes.* 2021; 70 (9): 1956–1961.
12. Toft-Nielsen M.B., Madsbad S., Holst J.J. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (8): 3853–3860.
13. Nauck M., Stockmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986; 29 (1): 46–52.
14. Kjemis L.L., Holst J.J., Volund A., Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes.* 2003; 52 (2): 380–386.
15. Sinha R., Papamargaritis D., Sargeant J.A., Davies M.J. Efficacy and safety of tirzepatide in type 2 diabetes and obesity management. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2023; 32 (1): 25–45.
16. 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.
17. Nørregaard P.K., Deryabina M.A., Tofteng Shelton 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.
18. Gault V.A., Kerr B.D., Harriott P., Flatt P.R. Administration of an acylated GLP-1 and GIP preparation provides added beneficial glucose-lowering and insulinotropic actions over single incretins in mice with type 2 diabetes and obesity. *Clin. Sci. (Lond).* 2011; 121 (3): 107–117.
19. Killion E.A., Wang J., Yie J., et al. Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10 (472): eaat3392.
20. Anderson S.L., Marrs J.C. Tirzepatide for type 2 diabetes. *Drugs Context.* 2023; 12: 2023-6-1.
21. Zhao F., Zhou Q., Cong Z., et al. Structural insights into multiplexed pharmacological actions of tirzepatide and peptide 20 at the GIP, GLP-1 or glucagon receptors. *Nat. Commun.* 2022; 13 (1): 1057.
22. Rosenstock J., Wysham C., Fraix 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. *Lancet.* 2021; 398 (10295): 143–155.
23. 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.
24. Ludvik B., Giorgino F., Jodar 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.
25. 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.
26. 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.
27. Nicholls S.J., Pavo I., Bhatt D.L., et al. Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393 (24): 2409–2420.
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes – 2026. *Diabetes Care.* 2026; 49 (Suppl. 1): S183–S215.
29. Samson S.L., Vellanki P., Blonde L., et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update. *Endocr. Pract.* 2023; 29 (5): 305–340.
30. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022; 65 (12): 1925–1966.
31. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М., 2025.
32. 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.
33. Garvey W.T., Frias J.P., Jastreboff A.M., et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402 (10402): 613–626.



34. Wadden T.A., Chao A.M., Machineni S., et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat. Med.* 2023; 29 (11): 2909–2918.
35. Aronne L.J., Sattar N., Horn D.B., et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2024; 331 (1):38–48.
36. Hamza M., Papamargaritis D., Davies M.J., et al. Tirzepatide for overweight and obesity management. *Expert Opin. Pharmacother.* 2025; 26 (1): 31–49.
37. Le Roux C.W., Zhang S., Aronne L.J., et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring).* 2023; 31 (1): 96–110.
38. Conte C., Hall K.D., Klein S. Is weight loss-induced muscle mass loss clinically relevant? *JAMA.* 2024; 332 (1): 9–10.
39. Jastreboff A.M., le Roux C.W., Stefanski A., et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *N. Engl. J. Med.* 2025; 392 (10): 958–971.
40. De Lemos J.A., Linetzky B., le Roux C.W., et al. Tirzepatide reduces 24-hour ambulatory blood pressure in adults with body mass index ≥ 27 kg/m²: SURMOUNT-1 ambulatory blood pressure monitoring substudy. *Hypertension.* 2024; 81 (4): e41–e43.
41. Hankosky E.R., Wang H., Neff L.M., et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2024; 26 (1): 319–328.
42. Gastaldelli A., Cusi K., Fernández Landó L., et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10 (6): 393–406.
43. Loomba R., Hartman M.L., Lawitz E.J., et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2024; 391 (4): 299–310.
44. Platon A.L., Stelea C.G., Boișteanu O., et al. An update on obstructive sleep apnea syndrome – a literature review. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59 (8): 1459.
45. Johansson K., Neovius M., Lagerros Y.T., et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ.* 2009; 339: b4609.
46. Foster G.D., Borradaile K.E., Sanders M.H., et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (17): 1619–1626.
47. Malhotra A., Heilmann C.R., Banerjee K.K., et al. Weight reduction and the impact on apnea-hypopnea index: a systematic meta-analysis. *Sleep Med.* 2024; 121: 26–31.
48. Tao X., Niu R., Lu W., et al. Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with increased risk of early-onset sarcopenia and sarcopenic obesity: results from NHANES 2015–2018. *Int. J. Obes. (Lond).* 2024; 48 (6): 891–899.
49. Malhotra A., Bednarik J., Chakladar S., et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea: rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT-OSA phase 3 trial. *Contemp. Clin. Trials.* 2024; 141: 107516.
50. Malhotra A., Grunstein R.R., Fietze I., et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N. Engl. J. Med.* 2024; 391 (13): 1193–1205.
51. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/6863bc0630dcf8016b7cb9c3> (дата обращения: 02.02.2026).

Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide – a New Peak of Incretin-Based Therapy

I.V. Glinkina, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina V. Glinkina, irina_glinkina@rambler.ru

Type 2 diabetes (T2D) and obesity are two chronic diseases which are recognized as non-communicable pandemics of our century. The main causes of high prevalence of obesity and T2D are decreased physical activity, western lifestyle, and an aging population. Obesity and T2D remain the leading causes of severe comorbidities – atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), chronic kidney disease, and chronic heart failure – which are the leading causes of death worldwide. Therefore, the search for effective therapeutic strategies for managing these conditions remains very actual. This article focuses on tirzepatide, the first dual agonist of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptors. This article describes the physiological role of incretins – GLP-1 and GIP – with pancreatic and extrapancreatic effects, their impact on carbohydrate metabolism, and their nonglycemic effects. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of tirzepatide are discussed. The results of clinical trials evaluating the efficacy, safety, and tolerability of tirzepatide in patients with T2D and overweight/obesity are presented, as well as its role in improving the prognosis in patients with T2D, ASCVD, and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, obstructive sleep apnoea syndrome. In addition to its primary action aimed at improving glycemic control and weight loss, its effects include lowering blood pressure and improving lipid profile. Furthermore, the potential for tirzepatide use, which currently is being evaluated in clinical trials, is presented.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, overweight, obesity, glycemic control, weight loss, dual agonist of GIP/GLP-1 receptors, tirzepatide

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ!

**Тирзэро Слим (тирзепатид) –
двойной агонист рецепторов
ГИП и ГПП-1:**

Синергизм этих путей
может обеспечивать
более выраженное влияние
на массу тела и метаболические
показатели по сравнению
с моноагонистами
ГПП-1^{1,2}

Клинически доказанное
снижение веса
у пациентов с ожирением
до **20–25%**^{3,4}

Удобная шприц-ручка:
улучшенная конструкция
делает применение
более комфортным⁵



**ПСК
ФАРМА**

1. Gallwitz B (2022) Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type-2 diabetes and obesity. *Front. Endocrinol.* 13:1004044. doi: 10.3389/fendo.2022.1004044 URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1004044/full>. 2. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Sep 1;21(1):169. doi: 10.1186/s12933-022-01604-7. PMID: 36050763; PMCID: PMC9438179. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36050763/>. 3. Kumbhani D.J., Keshvani N. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity – SURMOUNT-1 // *American College of Cardiology.* 2022. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2022/08/04/15/32/surmout-1> (дата обращения: 25.03.2026). 4. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, Ahmad NN, Zhang S, Liao R, Bunck MC, Jouravskaya I, Murphy MA; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024 Jan 2;331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945. PMID: 38078870; PMCID: PMC10714284. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10714284/>. 5. Общая характеристика лекарственного препарата Тирзэро Слим, раствор для подкожного введения, РУ N°(013793)-(P-RRU).

Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста. На правах рекламы.
141983, Московская обл., г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1-6, тел.: +7 (499) 400 1699.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

