

Кардиометаболические особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы при применении семаглутида у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа

А.З. Исмаилова¹, М.А. Дудина, д.м.н.^{1, 2}, А.С. Аметов, д.м.н., проф.^{1, 2}

Адрес для переписки: Асият Захаровна Исмаилова, ismailovaasya99@mail.ru

Для цитирования: Исмаилова А.З., Дудина М.А., Аметов А.С. Кардиометаболические особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы при применении семаглутида у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-34-38

Цель. Проанализировать влияние семаглутида в дозе 2,4 мг на процессы кардиометаболического ремоделирования у пациентов с ожирением и сахарным диабетом (СД) 2 типа по данным научной литературы за последние 10 лет.

Основные положения. Проведен всесторонний анализ данных в базе данных PubMed за период 2016–2024 гг., системный анализ данных крупных рандомизированных клинических исследований (SELECT, SUSTAIN-6, STEP 2, STEP-HFrEF), их post-hoc анализов, систематических обзоров, метаанализов и фундаментальных работ. Показано, что семаглутид в дозе 2,4 мг достоверно снижает частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 20% у пациентов с ожирением и кардиоваскулярной патологией без диабета (SELECT) и на 26% – у пациентов с СД 2 типа (SUSTAIN-6). Согласно данным исследования STEP-HFrEF, семаглутид в дозе 2,4 мг значительно уменьшает выраженность симптомов, улучшает переносимость физической нагрузки и качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (heart failure with preserved ejection fraction, HFrEF) и ожирением, напрямую влияя на компоненты кардиометаболического ремоделирования. Этот препарат обеспечивает снижение массы тела (STEP) и улучшение гликемического контроля (STEP 2), улучшает липидный профиль, снижает маркеры воспаления и окислительного стресса. Кардиопротекция (уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка и улучшение диастолической функции) опосредована не только снижением массы тела и показателей гликемии, но и прямым влиянием на ключевые звенья патогенеза: улучшением липидного профиля, уменьшением системного воспаления и окислительного стресса, нормализацией эндотелиальной функции и снижением артериального давления. Семаглутид также замедляет снижение скорости клубочковой фильтрации и прогрессирование нефропатии, что косвенно, но существенно уменьшает общую кардиоваскулярную нагрузку. Препарат достоверно улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, что свидетельствует о восстановлении функции эндотелия.

Заключение. Семаглутид в дозе 2,4 мг представляет собой средство с комплексным кардиометаболическим действием. Его терапевтический потенциал заключается в целенаправленном влиянии на ключевые патогенетические механизмы кардиоваскулярного ремоделирования: гипертрофию миокарда, диастолическую дисфункцию, фиброз и эндотелиальную дисфункцию. Благодаря способности снижать массу тела и улучшать метаболизм, прямым кардиопротективным и сосудодукрепляющим эффектам семаглутид в дозе 2,4 мг можно рассматривать в качестве терапии, модифицирующей течение заболевания, для пациентов с ожирением и СД 2 типа, находящихся в группе высокого кардиоваскулярного риска и риска развития сердечной недостаточности.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2 типа, кардиометаболическое ремоделирование, 3P-MACE, арГПП-1, сердечная недостаточность

Введение

Глобальная эпидемия ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа является мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Их сочетание формирует порочный круг метаболических нарушений, приводящий к структурным и функциональным изменениям сердца и сосудов, объединяемым понятием кардиоваскулярного ремоделирования. Данный процесс включает гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ), диастолическую дисфункцию, фиброз и эндотелиальную дисфункцию, что в итоге проявляется сердечной недостаточностью (СН), в частности с сохраненной фракцией выброса (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) [3, 4]. Терапия СД 2 типа исторически была сфокусирована на контроле и компенсации гликемии, и многие сахароснижающие препараты не оказывали существенного влияния на кардиоваскулярные исходы и процессы ремоделирования.

Появление агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), таких как семаглутид, положило начало новой эры в кардиометаболической медицине. По данным исследования SUSTAIN-6, впервые показано, что применение семаглутида не только безопасно, но и превосходит плацебо в снижении риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) у пациентов с СД 2 типа [2]. Существенным прорывом стало исследование STEP-HFpEF, результаты которого свидетельствовали о прямом влиянии семаглутида в дозе 2,4 мг на симптомы, течение и патофизиологию СН у пациентов с ожирением [3].

Цель данной обзорной статьи – проанализировать современные данные о кардиометаболических особенностях ремоделирования сердечно-сосудистой системы на фоне терапии семаглутидом в дозе 2,4 мг у пациентов с ожирением и СД 2 типа.

Стратегия поиска информации

Настоящая работа представляет собой комплексный обзор, выполненный методом целенаправленного отбора и критической оценки научных публикаций из рецензируемых международных медицинских журналов высокого ранга. Основное внимание уделялось крупным рандомизированным клиническим исследованиям, их post-hoc анализам, систематическим обзорам и фундаментальным работам, посвященным применению семаглутида у пациентов с кардиометаболическими нарушениями. Стратегия идентификации источников включала приоритетный анализ публикаций по ключевым исследовательским программам SUSTAIN, STEP и STEP-HFpEF за 2016–2024 гг. Критериями отбора служили фокус на изучении эффектов семаглутида в дозе 2,4 мг, оценка параметров кардиоваскулярного ремоделирования, метаболических показателей и механизмов действия. Отбор источников для данного обзора проводился путем целенаправленного поиска в крупнейших международных рецензируемых медицинских журналах, таких как Lancet, JAMA, New England Journal of Medicine, Diabetes, Obesity and Metabolism и других. Из источников извлекались данные о дизайне исследований, популяциях пациентов, динамике

клинических, эхокардиографических и лабораторных параметров, с последующим тематическим группированием и синтезом информации.

Критериями включения источников в поиск были: принадлежность публикации к категории рандомизированных клинических исследований, метаанализов, систематических обзоров или фундаментальных исследований с высоким уровнем доказательности; фокус на препарате семаглутид; освещение вопросов кардиоваскулярных исходов, сердечно-сосудистого ремоделирования, метаболических эффектов (масса тела, гликемия) и связанных с ними механизмов действия. Особый приоритет был отдан исследованиям по изучению семаглутида в дозе 2,4 мг (программа STEP, STEP-HFpEF).

Кардиоваскулярные исходы и безопасность

В исследовании SELECT (A.M. Lincoff и соавт., 2023 г.) расширено понимание кардиопротективного действия семаглутида: согласно его данным отмечено снижение риска ЗР-МАСЕ (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 20% у пациентов с ССЗ и ожирением, но без сахарного диабета [5]. Этот результат свидетельствует о том, что препарат арГПП-1 не только улучшает гликемический контроль, но и обладает кардиопротективными и метаболическими свойствами.

Исследование SUSTAIN-6 (S.P. Marso и соавт., 2016 г.) стало ключевым, в нем продемонстрировано статистически значимое снижение риска ЗР-МАСЕ на 26% у пациентов с СД 2 типа, получавших семаглутид (0,5 и 1,0 мг) по сравнению с плацебо [2]. Согласно результатам post-hoc анализа SUSTAIN-6, семаглутид по сравнению с плацебо снизил риск МАСЕ у всех участников, включенных в исследование, независимо от пола, возраста или профиля риска ССЗ [6]. Долгосрочное наблюдение подтвердило устойчивость этого кардиопротективного эффекта [7]. В крупном метаанализе S.L. Kristensen и соавт. (2019 г.) подтверждено влияние арГПП-1 на снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и инсульта, а также выявлена тенденция к снижению риска госпитализации по поводу СН [8]. Наиболее убедительные данные о прямом влиянии на кардиоваскулярное ремоделирование получены в исследовании STEP-HFpEF (M.N. Kosiborod и соавт., 2023 г.) [3]. У пациентов с HFpEF и ожирением семаглутид в дозе 2,4 мг значительно уменьшал симптомы СН (согласно опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ-CSS), повышал переносимость физической нагрузки (увеличивая расстояние в тесте шестиминутной ходьбы) и приводил к значительному снижению уровня маркеров воспаления (С-реактивный белок) и массы тела [3]. В углубленном анализе J. Butler и соавт. 2023 г. показано, что эти положительные эффекты не зависели от наличия диабета [9]. В фундаментальных исследованиях раскрыты механизмы действия рецепторов ГПП-1: их активация в кардиомиоцитах напрямую подавляет апоптоз и окислительный стресс [10, 11]. Хотя прямое доказательство снижения массы миокарда ЛЖ при использовании семаглутида еще ожида-

ется, в исследовании лираглутида (M.V. Bizino и соавт., 2019 г.) с использованием магнитно-резонансной томографии сердца доказана способность арГПП-1 уменьшать массу миокарда ЛЖ и улучшать его функцию [4]. Согласно данным обзора J.R. Ussher и соавт., прием арГПП-1 способствует восстановлению нормального сосудистого тонуса. Важным для этого процесса является активация эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в клетках сосудов, что приводит к усилению выработки оксида азота (NO) – главного эндогенного медиатора вазодилатации [12].

Исследования программы STEP однозначно доказали влияние семаглутида в дозе 2,4 мг на снижение массы тела. В STEP 1 (J.P.H. Wilding и соавт., 2021 г.) у пациентов с ожирением без СД 2 типа было достигнуто значительное снижение веса [13]. В STEP 2 (M. Davies и соавт., 2021 г.) подтвержден этот эффект у пациентов с СД 2 типа и ожирением, сопровождающийся улучшением гликемического контроля [14]. В исследовании STEP 8 (D.M. Rubino и соавт., 2022 г.) семаглутид в дозе 2,4 мг превзошел лираглутид в дозе 3,0 мг в отношении снижения массы тела у людей с избыточным весом или ожирением без диабета [15]. Ключевым механизмом семаглутида является действие на центры голода и насыщения в гипоталамусе [16]. Уменьшение массы тела признано критически важным компонентом в снижении нагрузки на сердце и кардиоваскулярного риска [17]. В метаанализе N. Sattar и соавт. (2021 г.) отметили, что терапия арГПП-1 снижала MACE на 14%, госпитализации по поводу СН – на 11% без увеличения риска тяжелой гипогликемии, ретинопатии или побочных эффектов со стороны поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа и повышенным риском ССЗ или с установленным ССЗ [18]. В исследовании J.V. Hjerpsted и соавт. (2017 г.) показано, что семаглутид улучшает постпрандиальный липидный обмен [19]. В систематическом обзоре V. Park и соавт. 2024 г. подтверждена роль арГПП-1 в защите сосудистой системы [20]. При анализе исследований SUSTAIN-6 и LEADER J.F.E. Mann и соавт. в 2021 г. показали, что семаглутид замедляет снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшает риск развития и прогрессирования диабетической нефропатии [21]. В обзоре S.L. Kristensen и соавт. 2019 г. детализированы механизмы нефропротекции арГПП-1, включая снижение внутриклубочкового давления, противовоспалительный и антифибротический эффекты [8]. Улучшение почечной функции косвенно, но существенно снижает кардиоваскулярную нагрузку.

Скрининг и диагностика

Ключевое значение приобретает идентификация пациентов, которые получают максимальную пользу от применения семаглутида в дозе 2,4 мг. Данные исследований требуют пересмотра подходов к скринингу. Основное внимание должно быть уделено пациентам с сочетанием СД 2 типа и ожирения (исследования STEP 2 [14], SUSTAIN-6 [2]), с СН, HFrEF и ожирением, независимо от того, есть ли у них диабет (исследование STEP-HFrEF [3, 9]), а также с высоким кардиоваскулярным риском, требующим контроля

не только гликемии, но и сопутствующих рисков, включая массу тела, артериальное давление и липидный профиль [2, 19, 22].

Диагностический алгоритм должен включать оценку антропометрических данных (индекс массы тела, окружность талии), гликемических параметров (HbA1c), показателей функции сердца (эхокардиография, включая оценку диастолической функции и массы миокарда ЛЖ), маркеров воспаления (С-реактивный белок) и функции почек (СКФ, альбуминурия) [3, 4, 21].

Обсуждение

Проведенный анализ позволяет утверждать, что семаглутид в дозе 2,4 мг представляет собой принципиально новый терапевтический агент в кардиометаболической медицине. Его эффекты выходят далеко за рамки сахароснижающего действия.

Мы наблюдаем синергию множественных механизмов, направленных на ключевые звенья патологического ремоделирования. Во-первых, мощное снижение массы тела [13, 14] приводит к гемодинамической разгрузке сердца, уменьшая пред- и посленагрузку, что является фундаментальным условием для обратного развития гипертрофии миокарда ЛЖ. Во-вторых, прямое кардиопротективное действие через рецепторы ГПП-1, выражающееся в подавлении апоптоза и окислительного стресса, создает основу для улучшения выживаемости кардиомиоцитов и предотвращения фиброза [10–12]. В-третьих, значимое улучшение функции эндотелия, продемонстрированное в обзоре V. Park и соавт. 2024 г., способствует поддержанию нормального уровня периферического сосудистого сопротивления, улучшению коронарной перфузии и замедляет прогрессирование атеросклероза [20].

Результаты исследования STEP-HFrEF [3, 19] являются клиническим подтверждением этой гипотезы. Уменьшение выраженности симптомов СН и улучшение переносимости физической нагрузки у этой сложной категории пациентов, для которой ранее практически не существовало эффективной фармакотерапии, указывает на то, что семаглутид в дозе 2,4 мг активно вмешивается в патофизиологию ремоделирования при HFrEF, ассоциированной с ожирением. Кроме того, нефропротективный эффект препарата [21] замыкает кардиоренальную ось, дополнительно снижая общую кардиоваскулярную нагрузку и улучшая долгосрочный прогноз. В метаанализе S.L. Zheng и соавт. 2018 г. подтверждено, что терапия арГПП-1 ассоциирована со снижением общей смертности [23], что является конечной целью любой терапии.

Отдельного обсуждения заслуживает влияние терапии арГПП-1 на состав тела и риск развития саркопении. Существенное снижение массы тела, являющееся краеугольным камнем кардиометаболической пользы семаглутида, может сопровождаться потерей мышечной ткани, что крайне нежелательно для пожилых пациентов с СД 2 типа, у которых часто имеется пресаркопения [24]. В этом случае необходимо комбинирование терапии арГПП-1 с адекватным

потреблением белка (1,0–1,2 г/кг массы тела) и регулярными физическими нагрузками [25].

Таким образом, семаглутид в дозе 2,4 мг можно охарактеризовать как препарат, способный не просто облегчать симптомы, но и модифицировать течение кардиометаболического заболевания. Однако немаловажное значение имеют рекомендации по нутритивной поддержке и физической активности пациентов для большей кардиометаболической пользы.

Заключение

На основании всестороннего обзора литературы можно сделать вывод, что применение семаглутида меняет терапевтический подход к пациенту с кардиометаболическими нарушениями. Данный препарат перемещает фокус с изолированного контроля гликемии на комплексное управление кардиометаболическим здоровьем. Семаглутид способен не только снижать риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но и непосредственно воздействовать на структурные и функциональные компоненты

ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Особенность терапевтического действия препарата заключается во многоуровневых механизмах кардиопротекции, сочетающих прямое влияние на кардиомиоциты через рецепторы ГПП-1 с мощными опосредованными эффектами, включающими значительное снижение массы тела, улучшение функции эндотелия, контроль метаболических параметров и нефропротекцию. Особого внимания заслуживают данные исследования STEP-HFrEF, подтверждающие способность семаглутида в дозе 2,4 мг эффективно облегчать проявления СН у пациентов с HFrEF и ожирением и повышать их физическую активность. Семаглутид представляет собой препарат, открывающий новые возможности для улучшения прогноза и качества жизни у растущей популяции пациентов с ожирением и СД 2 типа, находящихся в группе высокого кардиоваскулярного риска и риска развития сердечной недостаточности. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Литература

1. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (4): 311–322.
2. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1834–1844.
3. Kosiborod M.N., Abildstrøm S.Z., Borlaug B.A., et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389 (12): 1069–1084.
4. Bizino M.B., Jazet I.M., Westenberg J.J.M., et al. Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18 (1): 55.
5. Lincoff A.M., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389 (24): 2221–2232.
6. Leiter L.A., Bain S.C., Hramiak I., et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18 (1): 73.
7. Lingvay I., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring).* 2023; 31 (1): 111–122.
8. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S., et al. 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; 7 (10): 776–785.
9. Butler J., Abildstrøm S.Z., Borlaug B.A., et al. Semaglutide in patients with obesity and heart failure across mildly reduced or preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023; 82 (22): 2087–2096.
10. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Вологова Е.В. Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал. *Вестник РАМН.* 2017; 72 (1): 66–75.
11. Демидова Т.Ю., Никитин И.Г., Кисляк О.А., Стародубова А.В. Роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в управлении кардиометаболическим здоровьем. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 5 (4): 76–88.
12. Ussher J.R., Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023; 20 (7): 463–474.
13. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (11): 989–1002.
14. Davies M., Færch L., Jeppesen O.K., et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397 (10278): 971–984.
15. Rubino D.M., Greenway F.L., Khalid U., et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022; 327 (2): 138–150.
16. Blundell J., Finlayson G., Axelsen M., et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, and control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (9): 1242–1251.

17. Lingvay I., Sumithran P., Cohen R.V., et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022; 399 (10322): 394–405.
18. Sattar N., Lee M.M.Y., Kristensen S.L., et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9 (10): 653–662.
19. Hjerpsted J.B., Flint A., Brooks A., et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes. Metab*. 2018; 20 (3): 610–619.
20. Park B., Bakbak E., Teoh H., et al. GLP-1 receptor agonists and atherosclerosis protection: the vascular endothelium takes center stage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2024; 326 (5): H1159–H1176.
21. Mann J.F.E., Buse J.B., Idorn T., et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide: exploratory analysis from the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes. Metab*. 2021; 23 (9): 2058–2066.
22. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г., Салухов В.В. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и новые возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Доктор.Ру*. 2021; 20 (2): 21–29.
23. Zheng S.L., Roddick A.J., Aghar-Jaffar R., et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018; 319 (15): 1580–1591.
24. Cryuz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31.
25. Deutz N.E.P., Bauer J.M., Barazzoni R., et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin. Nutr*. 2014; 33 (6): 929–936.

Cardiometabolic Features of Remodeling of the Cardiovascular System when Using Semaglutide in Patients with Obesity and Diabetes Mellitus Type 2

A.Z. Ismailova¹, M.A. Dudina, PhD^{1,2}, A.S. Ametov, PhD, Prof.^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Botkin Hospital, Moscow

Contact person: Asiyat Z. Ismailova, ismailovaasya99@mail.ru

Aim. To analyze the effect of semaglutide at a dose of 2.4 mg on the processes of cardiometabolic remodeling in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus over the past 10 years.

Key points. A comprehensive analysis of data in the PubMed database for the period 2016–2024, a systematic analysis of data from large randomized clinical trials (SELECT, SUSTAIN-6, STEP 2, STEP-HFpEF), their post-hoc analyses, systematic reviews, meta-analyses and fundamental work were carried out. It has been shown that semaglutide at a dose of 2.4 mg significantly reduces the incidence of major adverse cardiovascular events by 20% in patients with obesity and cardiovascular pathology without diabetes (SELECT) and by 26% in patients with diabetes mellitus 2 (SUSTAIN-6). The STEP-HFpEF study was a breakthrough, showing that semaglutide 2.4 mg significantly improves symptoms, exercise tolerance, and quality of life in patients with preserved ejection fraction (HFpEF) heart failure and obesity, directly affecting the components of cardiac remodeling. Semaglutide 2.4 mg provides outstanding weight loss (STEP studies) and improved glycemic control (STEP 2), leading to cardiac relief. Cardioprotection (decrease in LV myocardial hypertrophy and an improvement in diastolic function) is mediated not only by a decrease in body weight and glycemia, but also by a direct effect on key pathogenesis links: improvement of the lipid profile, reduction of systemic inflammation and oxidative stress, normalization of endothelial function and reduction of blood pressure. Semaglutide also slows down the decrease in glomerular filtration rate and the progression of nephropathy, which indirectly but significantly reduces the overall cardiovascular load. Additionally, it improves the lipid profile, reduces markers of inflammation and oxidative stress. The drug significantly improves endothelium-dependent vasodilation, which indicates the restoration of endothelial function.

Conclusion. Semaglutide at a dose of 2.4 mg is a drug with a complex cardiometabolic effect. Its therapeutic potential lies in its ability to purposefully influence the key pathogenetic mechanisms of cardiovascular remodeling: myocardial hypertrophy, diastolic dysfunction, fibrosis and endothelial dysfunction. The combination of powerful weight loss, improved metabolic parameters, and direct cardioprotective and vasoconstrictive effects makes it possible to consider Semaglutide 2.4 mg as a disease-modifying therapy for patients with obesity and type 2 diabetes who are at high cardiovascular and cardio-insufficiency risk.

Keywords: obesity, diabetes mellitus type 2, cardiometabolic remodeling, 3P-MACE, GLP-1, heart failure