



Отечественный твинкретин Седжаро: один препарат – несколько мишеней

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф., Л.В. Егшатын, к.м.н.

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Отечественный твинкретин Седжаро: один препарат – несколько мишеней. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (46): 30–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-46-30-36

Ожирение и избыточный вес – две основные проблемы здравоохранения во всем мире, поскольку с ними сталкивается более трети населения планеты. Борьба с ожирением представляет одну из самых сложных задач в медицине. Несмотря на изменение образа жизни (соблюдение низкокалорийной диеты, увеличение физической активности), не всегда удается добиться снижения массы тела. С учетом высокой значимости ожирения как наиболее распространенного фактора риска развития сопутствующих заболеваний (сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и т.д.) в клинической практике особое внимание уделяется снижению массы тела с помощью медикаментозных средств. Успех применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в данной области послужил толчком для дальнейших исследований и разработки двойного агониста рецепторов глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида 1 (тирзепатида), обладающего преимуществами над другими препаратами благодаря синергическим эффектам на различные метаболические нарушения. В статье обобщаются результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения тирзепатида.

Ключевые слова: ожирение, избыточный вес, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, тирзепатид, Седжаро

Введение

Ожирение представляет собой серьезное хроническое заболевание с прогрессирующим и рецидивирующим течением. В целом в 2005 г. у 23,2% (937 млн) взрослого населения мира имел место избыточный вес, а 9,8% (396 млн) страдали ожирением. Предполагалось, что к 2030 г. число взрослых с избыточным весом и ожирением составит 1,35 млрд и 573 млн соответственно, без учета вековых тенденций. Однако если существующие тенденции роста заболеваемости сохранятся, то абсолютные цифры могут достичь 2,16 млрд и 1,12 млрд соответственно [1]. Согласно данным многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, изучающего эпидемиологию сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в 11 регионах Российской Федерации, распространенность ожирения среди взрослого населения в возрасте 25–64 лет (18 305 человек) составила 29,7% (30,8% среди женщин и 26,6% среди мужчин) [2].

Главной целью лечения ожирения является улучшение общего состояния здоровья, а основной задачей –

поддержание сниженного веса. Известно, что устойчивое снижение веса более чем на 10% от общей массы тела значительно улучшает состояние пациента при уже существующих осложнениях, связанных с ожирением, например при предиабете, сахарном диабете (СД) 2 типа, артериальной гипертензии, дислипидемии, жировой болезни печени, обструктивном апноэ во сне, а также повышает качество его жизни [3]. Следовательно, лечение ожирения, как и любого хронического заболевания, требует долгосрочного и мультимодального подхода, учитывающего индивидуальные цели для каждого пациента, а также пользу и риск разных методов терапии. Изменение образа жизни является краеугольным камнем в борьбе с ожирением. Однако добиться устойчивого снижения веса с помощью ограничения калорий, повышения физической активности для большинства пациентов представляется непростой задачей. Современные клинические рекомендации по лечению ожирения содержат указание на целесообразность дополнительного использования препаратов для содействия снижению веса, облегчения



поддержания веса и улучшения показателей здоровья у лиц с ожирением [2, 4–6]. Неудивительно, что параллельно с увеличением количества пациентов с избыточным весом активно развивается индустрия различных средств для его снижения. Результаты исследований более чем за 20 лет показали, что после прекращения терапии вес существенно увеличивается, что еще раз доказывает серьезность проблемы ожирения, равно как СД 2 типа и артериальной гипертензии, как хронического нарушения обмена веществ, которое у большинства пациентов требует длительного лечения [7].

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению ожирения 2024 г., фармакотерапию назначают пациентам, которые не могут достичь клинически значимого снижения веса на фоне использования немедикаментозных методов и/или на этапе удержания достигнутого результата. При наличии факторов риска и/или хотя бы одного коморбидного заболевания препараты для лечения ожирения показаны одновременно с применением немедикаментозных методов пациентам с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м² [2]. В последние годы активно набирает обороты так называемая метаболическая медицина, основные задачи которой связаны с диагностикой, профилактикой и лечением метаболических нарушений.

Разработанные для контроля гликемии при СД 2 типа агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) продемонстрировали высокую эффективность не только в коррекции углеводного и липидного обменов, но и в снижении массы тела как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике, благодаря чему Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило применение двух представителей данной группы – лираглутида и семаглутида – для лечения ожирения [8].

Примечательно, что еще один энтеропанкреатический гормон – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) – также способствует регуляции энергетического баланса посредством передачи сигналов через рецепторы на поверхности клеток в мозге и жировой ткани [9]. Клинические исследования демонстрируют, что коагонисты (двойные агонисты, твинкретины), воздействующие как на рецепторы ГИП, так и на рецепторы ГПП-1, оказывают более выраженное влияние на гликемию и массу тела по сравнению с селективными арГПП-1 [10]. Первым коагонистом рецепторов ГИП/ГПП-1 стал тирзепатид, который в 2022 г. был одобрен для лечения пациентов с СД 2 типа, а уже в 2023 г. – для лечения пациентов с ожирением и избыточным весом [11]. Благодаря сочетанию двух гормонов кишечника эффективность тирзепатида в отношении снижения массы тела оказалась сравнимой с эффективностью бариатрической хирургии [12, 13].

Таким образом, появление в клинической практике эндокринолога унимолекулярного твинкретина стало большим и революционным достижением

в области фармакотерапии ожирения и избыточного веса. Данные препараты позволяют успешно лечить пациентов с ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями с применением персонализированного и модифицирующего подходов [12, 14–17].

Эволюция роли инкретиновых гормонов

Значительный рост научного интереса к ГПП-1 был стимулирован его терапевтическим потенциалом при СД 2 типа и ожирении, который стал очевидным после открытия в 1987 г. функции ГПП-1 как инкретинового гормона (высвобождается из кишечника после приема пищи, блокирует выработку глюкагона, замедляет опорожнение желудка, стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина и т.д.) [18] и принципиального подтверждения в 1993 г. сохранения инсулинотропной активности, хотя бы частично [19], у пациентов с СД 2 типа. Позже интерес к ГПП-1 еще больше возрос из-за его способности активно снижать вес [20].

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, который также называют «забытый инкретин» [21], ждала иная судьба, чем ранее предполагалось. Несмотря на полученные данные, доказывающие мощь ГИП как инкретина у экспериментальных животных и здоровых людей, он оказался практически неэффективным в качестве инсулинотропного средства у лиц с СД 2 типа, даже при введении в очень высоких фармакологических дозах [22]. Терапевтический потенциал также не был обнаружен в эксперименте на мышах, нокаутных по рецептору ГИП (GIPR–/–) и защищенных от увеличения веса и развития резистентности к инсулину на фоне высококалорийной диеты, обогащенной насыщенными жирами. Как следствие, был сделан вывод, что ГИП, в отличие от ГПП-1, не обладает потенциалом у пациентов с СД 2 типа и ожирением. Однако полученные результаты позволили выдвинуть предположение о роли ГИП в развитии ожирения и вызвали большой интерес и исследовательскую активность в этой области, сформировав концепцию ГИП-ассоциированного ожирения [23]. Обнаружено, что при соблюдении высококалорийной диеты наблюдается избыточная экспрессия К-клетками кишечника ГИП, что приводит к снижению массы тела, потребления пищи и стеатоза, а также к улучшению толерантности к глюкозе и чувствительности тканей к инсулину [24]. Если в более ранних исследованиях (2005–2014 гг.) агонисты рецепторов ГИП (арГИП) оказались неэффективными при лечении уже имеющегося ожирения, то более поздние исследования (2015–2021 гг.) неизменно показывали снижение массы тела параллельно с уменьшением количества потребляемой пищи [25–27]. Эти различия могут быть следствием использования в более поздних исследованиях арГИП с более высокой аффинностью и более медленным выведением из организма, что обеспечивает надежное воздействие в течение 24 часов при ежедневном приеме и, как следствие, лучший эффект.

Внедрение современных технологий также глобально изменило исходные представления о ГИП. Революционным этапом стало появление тирзепатида, двойного агониста рецепторов ГПП-1, доказавшего более выраженную эффективность в контроле уровня глюкозы в крови и массы тела по сравнению с селективными арГПП-1 [28]. Это возродило интерес к ГИП и вызвало новую волну исследований, направленных на определение механизмов взаимодействия ГИП и его рецепторов. Как для ГПП-1, так и для ГИП была отмечена возможность профилактики развития сосудистых осложнений и нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, что указывает на более широкий терапевтический потенциал данных инкретинов, выходящий за рамки улучшения состояния при сахарном диабете и ожирении [28]. Основой для плейотропных эффектов является представленность инкретиновых рецепторов во многих органах и тканях. Безусловно, эти открытия не являются окончательными и требуют дальнейшего изучения.

Тирзепатид

Тирзепатид – революционный двойной агонист инкретиновых рецепторов длительного действия, способный одновременно активировать как рецепторы к ГПП-1, так и рецепторы к ГИП. Отвечая всем требованиям полифармакологии (один препарат – несколько мишеней), тирзепатид имитирует эффекты обоих инкретинов, воздействуя на несколько звеньев, участвующих в патогенезе ожирения и СД 2 типа [29]. Рецепторы ГИП и ГПП-1 относятся к классическим рецепторам, сопряженным с G-белками класса В. Тирзепатид обладает высокой селективностью к рецепторам ГПП-1 и ГИП. Сродство тирзепатида в отношении рецептора ГИП аналогично сродству нативного гормона ГИП, а в отношении рецептора ГПП-1 – меньше примерно в пять раз [30]. Абсолютная биодоступность тирзепатида при подкожном введении составляет 80%, период полувыведения – 116,7 часа (пять дней). Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 48 часов после введения [30].

Эффективность и безопасность у пациентов с избыточной массой тела или ожирением при наличии или отсутствии сахарного диабета 2 типа

В рамках программы двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований фазы III SURMOUNT оценена эффективность тирзепатида в снижении массы тела, проанализированы его безопасность и переносимость, а также влияние на метаболические показатели (уровень глюкозы, инсулина и липидов, артериальное давление) и сердечно-сосудистые риски.

В исследование SURMOUNT-1 были включены 2539 пациентов с избыточной массой тела или ожирением, не страдавших СД 2 типа [12]. Исходно средний вес больных составлял 104,8 кг. Среднее снижение массы тела в течение 72 недель лечения достигло 15,0%

в группе тирзепатида 5 мг, 19,5% в группе тирзепатида 10 мг, 20,9% в группе тирзепатида 15 мг и 3,1% в группе плацебо ($p < 0,001$). Снижение массы тела более чем на 5% наблюдалось у 85,1, 88,9, 90,9 и 34,5% пациентов в группах тирзепатида 5, 10 и 15 мг и плацебо соответственно, а более чем на 10% – у 68,5, 78,1, 83,5 и 18,8% соответственно. Во вторичном анализе данных (post hoc анализе) исследования SURMOUNT-1, целью которого была оценка изменения массы тела за три года лечения тирзепатидом в дозе 15 мг, прибавка массы тела не превысила 5% у 73% больных. При этом наблюдалось снижение прогнозируемого десятилетнего риска развития СД 2 типа на 69%, а атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний на 23,5%. У пациентов с предиабетом в анамнезе риск развития СД 2 типа на фоне лечения был на 93% ниже, чем при приеме плацебо [31–33].

В исследовании SURMOUNT-2, которое также продолжалось 72 недели, оценивалось влияние тирзепатида на массу тела у 938 пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$) и СД 2 типа (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 7–10%) [14]. Исходно средний вес участников исследования составлял 100,7 кг. Результаты исследования SURMOUNT-2 подтвердили эффективность тирзепатида в снижении массы тела по сравнению с плацебо и закрепили результаты исследования SURMOUNT-1, благодаря чему круг пациентов с показаниями к применению тирзепатида расширился. На фоне использования тирзепатида в дозах 10 и 15 мг масса тела уменьшилась на 12,8 и 14,7% соответственно, на фоне приема плацебо – на 3,2%. Снижение массы тела более чем на 10% было выявлено у 65 и 61% больных в группах тирзепатида 15 и 10 мг соответственно, а также у 9% больных в группе плацебо. У 55,3% принимавших 10 мг препарата, у 50,2% принимавших 15 мг препарата и 2,8% получавших плацебо уровень HbA1c снизился до 5,7%. В отличие от плацебо тирзепатид ассоциировался со значительным улучшением систолического артериального давления (-7,2 против -1,0 мм рт. ст.), уровня триглицеридов (-28,6 против -5,8%), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (8,2 против 1,1%) и холестерина, не относящегося к ЛПВП (-6,6 против 2,3%), а также показателей содержания жира в печени.

В исследование SURMOUNT-3 были включены 579 пациентов с $\text{ИМТ} \geq 30$ или $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ при наличии хотя бы одного осложнения, связанного с ожирением, за исключением СД 2 типа [15]. Исходно средний вес участников исследования составлял 109,5 кг. Через 12 недель интенсивного изменения образа жизни, включавшего диету (1200 ккал/сут для женщин и 1500 ккал/сут для мужчин) и увеличение физической активности, пациенты, добившиеся снижения массы тела как минимум на 5%, были рандомизированы в группы тирзепатида в дозе 10 или 15 мг либо плацебо, длительность приема которых составляла 72 недели. За 84 недели общая средняя потеря веса достигла 26,6%. На сегодняшний день это один из самых высоких показателей на фоне применения препаратов для снижения веса. После окончания периода



вмешательства в образ жизни пациенты, получавшие тирзепатид, дополнительно снизили массу тела на 18,4%. В группе плацебо она увеличилась на 2,5%.

В исследовании SURMOUNT-4 были включены 670 пациентов с ИМТ ≥ 30 или ≥ 27 кг/м² и хотя бы одним осложнением, связанным с ожирением, за исключением СД 2 типа [7]. Исходно средний вес участников исследования составлял 107,3 кг. Пациенты получали тирзепатид с титрацией дозы до 15 мг/нед в течение 36 недель. Затем их рандомизировали в группы тирзепатида или плацебо. Длительность применения – 52 недели. На 36-й неделе средняя потеря веса составила 20,9%. С 36-й по 88-ю неделю в группе тирзепатида масса тела уменьшилась на 5,5%, а в группе плацебо она увеличилась на 14,0%. Разница показателей составила 19,4% ($p < 0,001$). На 88-й неделе удалось удержать не менее 80% ранее потерянного веса у 89,5% получавших тирзепатид и 16,6% принимавших плацебо. В общем потеря веса с 0-й по 88-ю неделю составила 25,3% для группы тирзепатида и 9,9% для группы плацебо. Таким образом, прекращение применения тирзепатида привело к значительному набору потерянного веса, в то время как продолжение лечения позволило сохранить и увеличить первоначальную потерю веса.

В исследовании SURMOUNT-5 принял участие 751 пациент с избыточной массой тела или ожирением без СД 2 типа [34]. Участники исследования получали тирзепатид в дозе 10 или 15 мг или семаглутид в дозе 1,7 или 2,4 мг подкожно один раз в неделю на протяжении 72 недель. Средняя потеря массы тела через 72 недели составила 20,2% в группе тирзепатида и 13,7% в группе семаглутида ($p < 0,001$). Окружность талии на фоне терапии тирзепатидом в среднем уменьшилась на 18,4 см, на фоне терапии семаглутидом – на 13,0 см ($p < 0,001$). Таким образом, тирзепатид продемонстрировал статистически значимое превосходство над семаглутидом в снижении массы тела и окружности талии у пациентов с ожирением без СД 2 типа.

Во всех исследованиях SURMOUNT наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении тирзепатидом были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, как правило легкой или средней степени тяжести.

Эффективность и безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы

Профилактика многих сердечно-сосудистых заболеваний начинается с разрыва причинно-следственной связи с ожирением. Как уже было сказано выше, терапия тирзепатидом благоприятно воздействует на артериальное давление, липидный профиль, риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [14, 33]. Еще одним плеiotропным эффектом тирзепатида на сердечно-сосудистую систему по сравнению с арГПП-1 является значимое снижение маркеров воспаления [35] благодаря блокировке выхода провоспалительных цитокинов из висцеральной жировой ткани и уменьшению окислительного стресса в эндотелиальных клетках [36].

В метаанализе клинических исследований SURPASS-4, SURPASS и SURMOUNT-1 для оценки частоты развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий на фоне приема тирзепатида по сравнению с применением плацебо были использованы данные 7778 пациентов. Коэффициент риска составил 0,59 при 95%-ном доверительном интервале 0,40–0,79, что указывает на значительное снижение риска развития больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне лечения [37].

Эффективность и безопасность тирзепатида в отношении сердечно-сосудистой системы были оценены в рандомизированном исследовании SUMMIT, в которое был включен 731 пациент с ожирением и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Лечение тирзепатидом в течение 52 недель ассоциировалось со снижением комбинированного риска сердечно-сосудистой смерти или ухудшения сердечной недостаточности на 38% по сравнению с приемом плацебо [16, 17].

Эффективность и безопасность у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и ожирением

Во всем мире инкретиномиметики все чаще используются у пациентов с СД 1 типа и ожирением вне инструкции (off-label), поскольку избыточная масса тела создает дополнительные трудности в подборе адекватных доз инсулина. В сентябре 2025 г. на международной конференции Европейской ассоциации по изучению диабета были представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы II TIRTLE1 с включением 24 пациентов с СД 1 типа и ожирением [38]. Через 12 недель в группе тирзепатида отмечено уменьшение массы тела в среднем на 10,3 кг, а в группе плацебо – на 0,7 кг. Потеряли $\geq 5\%$ от общей массы тела 100% пациентов в группе тирзепатида и 9% в группе плацебо, $\geq 10\%$ от общей массы тела 45% пациентов в группе тирзепатида и 0% в группе плацебо. И, что важно, 82% потерянного веса составила жировая масса. В группе тирзепатида также наблюдалось снижение уровня HbA1c на 0,35% ($p = 0,05$) и общей суточной дозы инсулина на 35,1% ($p = 0,0002$) по сравнению с группой плацебо.

Положительный эффект инкретинов у пациентов с СД 1 типа и ожирением стал поводом проведения крупных исследований фазы III с применением тирзепатида. Так, в настоящее время проводятся исследования SURPASS-T1D-1 (NCT06914895) и SURPASS-T1D-2 (NCT06962280).


Отечественный твинкретин Седжаро®

После ухода с российского рынка в 2023 г. мировых бестселлеров, в том числе инкретиномиметиков, стали появляться отечественные аналоги. В апреле 2025 г. компания «Герофарм» зарегистрировала аналог тирзепатида – препарат Седжаро®. Оригинальный тирзепатид – препарат Мунджаро® компании Eli Lilly.

Появление на фармацевтическом рынке Седжаро® обеспечивает новый терапевтический подход к ведению пациентов с ожирением и сахарным диабетом. Препарат Седжаро® выпускается в виде шприц-ручки с раствором для подкожного введения в дозах 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5 и 15 мг.

Заключение

Избыточный вес признан пусковым механизмом развития множества заболеваний. Поскольку рецепторы ГИП в большом количестве присутствуют в жировой ткани, а ГИП усиливает как постприандиальную способность белой жировой ткани связывать липиды, так и чувствительность жировой

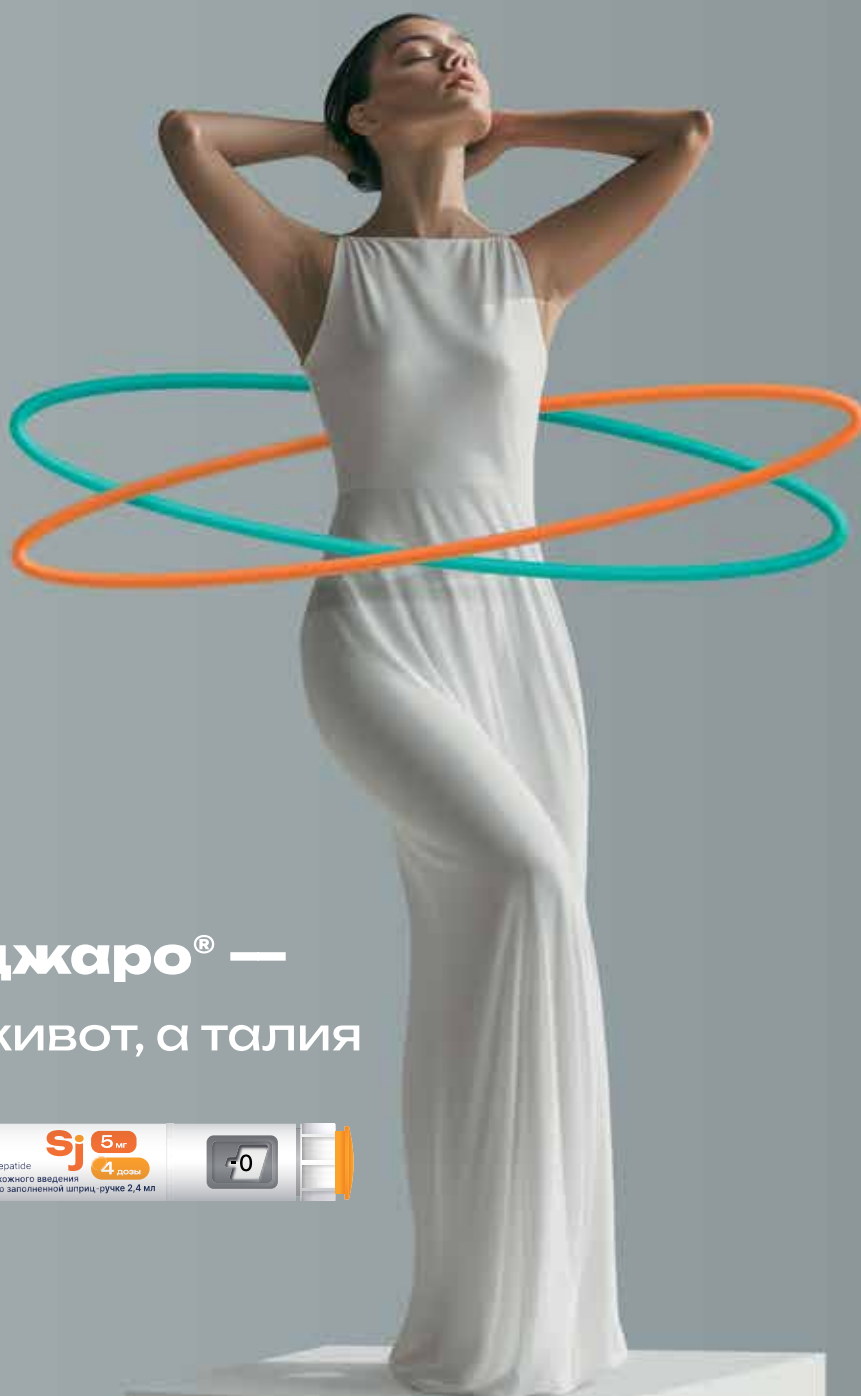
ткани к инсулину, предотвращая эктопическое отложение жира, было выдвинуто предположение, что ГИП как компонент двойного агонизма с ГПП-1 может стать отличным средством в борьбе с ожирением [39]. Эта гипотеза была доказана в клинических исследованиях у пациентов с избыточным весом с и без СД 2 типа. Тирзепатид стал первым и революционным двойным агонистом инкретиновых рецепторов длительного действия, продемонстрировавшим большее влияние на уровень глюкозы и контроль веса, чем селективные арГПП-1. 

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Kelly T., Yang W., Chen C.S., et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2008; 32 (9): 1431–1437.
2. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года. Вестник репродуктивного здоровья. 2025; 4 (2): 14–30.
3. Bray G.A., Fruhbeck G., Ryan D.H., Wilding J.P.H. Management of obesity. *Lancet*. 2016; 387 (10031): 1947–1956.
4. Apovian C.M., Aronne L.J., Bessesen D.H., et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (2): 342–362.
5. Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M., et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020; 192 (31): E875–E891.
6. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr. Pract.* 2016; 22 (Suppl. 3): 1–203.
7. 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.
8. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Progress in pharmacotherapy for obesity. *JAMA*. 2021; 326 (2): 129–130.
9. 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.
10. Frias J.P., Nauck M.A., Van J., et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018; 392 (10160): 2180–2193.
11. FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management // <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management>.
12. 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.
13. English W.J., Williams D.B. Metabolic and bariatric surgery: an effective treatment option for obesity and cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018; 61 (2): 253–269.
14. 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.
15. 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.
16. Borlaug B.A., Zile M.R., Kramer C.M., et al. Effects of tirzepatide on circulatory overload and end-organ damage in heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a secondary analysis of the SUMMIT trial. *Nat. Med.* 2025; 31 (2): 544–551.
17. Packer M., Zile M.R., Kramer C.M., et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N. Engl. J. Med.* 2025; 392 (5): 427–437.
18. Holst J.J., Ørskov C., Vagn-Nielsen O., Schwartz T.W. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett.* 1987; 211 (2): 169–174.
19. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Ørskov C., et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1993; 91 (1): 301–307.
20. Flint A., Raben A., Astrup A., Holst J.J. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (3): 515–520.

Новая эра двойного действия
в лечении СД2 и ожирения



Седжаро® —
Не живот, а талия



SPH ГЕРОФАРМ

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, Звенигородская ул., д. 9 Тел. (812) 703-79-75 (многоканальный),
факс (812) 703-79-76, телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
Реклама

®
sejaro

21. Meier J.J., Nauck M.A., Schmidt W.E., Gallwitz B. Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited. *Regul. Pept.* 2002; 107 (1–3): 1–13.
22. Wang Z., Wang R.M., Owji A.A., et al. Glucagon-like peptide-1 is a physiological incretin in rat. *J. Clin. Invest.* 1995; 95 (1): 417–421.
23. Althage M.C., Ford E.L., Wang S., et al. Targeted ablation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide-producing cells in transgenic mice reduces obesity and insulin resistance induced by a high fat diet. *J. Biol. Chem.* 2008; 283 (26): 18365–18376.
24. Kim S.J., Nian C., Karunakaran S., et al. GIP-overexpressing mice demonstrate reduced diet-induced obesity and steatosis, and improved glucose homeostasis. *PLoS One.* 2012; 7: e40156.
25. Zhang Q., Delessa C.T., Augustin R., et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab.* 2021; 33 (4): 833–844.e5.
26. Mroz P.A., Finan B., Gelfanov V., et al. Optimized GIP analogs promote body weight lowering in mice through GIPR agonism not antagonism. *Mol. Metab.* 2019; 20: 51–62.
27. Finan B., Yang B., Ottaway N., et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat. Med.* 2015; 21 (1): 27–36.
28. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., Pfeiffer A.F.H. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: a pathophysiological update. *Diabetes Obes. Metab.* 2021; 23 (Suppl. 3): 5–29.
29. Min T., Bain S.C. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials. *Diabetes Ther.* 2021; 12 (1): 143–157.
30. Coskun T., Sloop K.W., Loghin C., et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Mol. Metab.* 2018; 18: 3–14.
31. Hankosky E.R., Wang H., Neff L.M., et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of developing type 2 diabetes in people with obesity or overweight: post hoc analysis of the SURMOUNT-1 trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2023; 25 (12): 3748–3756.
32. 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.
33. 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.
34. Aronne L.J., Horn D.B., le Roux C.W., et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393 (1): 26–36.
35. Mori Y., Matsui T., Hirano T., Yamagishi S.I. GIP as a potential therapeutic target for atherosclerotic cardiovascular disease – a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (4): 1509.
36. Theofilis P., Sagris M., Oikonomou E., et al. The anti-inflammatory effect of novel antidiabetic agents. *Life.* 2022; 12 (11): 1829.
37. Taktaz F., Scisciola L., Fontanella R.A., et al. Evidence that tirzepatide protects against diabetes-related cardiac damages. *Cardiovasc. Diabetol.* 2024; 23 (1): 112.
38. Tucker M.E. First randomized trial of tirzepatide in T1D shows benefits // <https://www.medscape.com/viewarticle/first-randomized-trial-tirzepatide-t1d-shows-benefits-2025a1000poc>.
39. Yip R.G., Boylan M.O., Kieffer T.J., Wolfe M.M. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology.* 1998; 139 (9): 4004–4007.

Russian-Made Twincretin Sejaro: One Medicine – Multiple Targets

A.M. Mkrtumyan, PhD, Prof., L.V. Egshatyan, PhD

Russian University of Medicine

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

Obesity and overweight are two major global health problems, affecting more than a third of the world's population. Combating the obesity is one of the most challenging problems in medicine. Despite the lifestyle changes (e.g., low-calorie diet and increasing physical activity), weight loss is not always achieved. Given the significant role of obesity as the most common risk factor for the development of comorbidities (type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease, stroke, etc.), weight loss through medication is a key focus in the clinical practice. The favorable effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for this purpose has prompted further researches and development of a dual agonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide 1 receptors (tirzepatide), which offers advantages over other drugs due to its synergistic effects at various metabolic disorders.

The present article summarizes results of clinical studies on the efficacy and safety of tirzepatide.

Keywords: obesity, overweight, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, tirzepatide, Sejaro