

Семаглутид: многоуровневая органопротекция при сахарном диабете 2-го типа – от сердца и почек до периферических сосудов

М.Г. Павлова, <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>, mgp.doc@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее острых проблем современной медицины. Его распространенность растет с угрожающей скоростью. В Российской Федерации СД зарегистрирован у 3,5% населения, в подавляющем большинстве это люди с СД 2-го типа. В настоящее время большинство специалистов отдает предпочтение сахароснижающим препаратам с высоким профилем безопасности, низким риском развития гипогликемии и прибавки массы тела, способным оказывать органопротективный эффект и уменьшать риск развития поздних осложнений. К данной группе относятся препараты инкретинового ряда, прежде всего агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). В первую очередь это касается арГПП-1 длительного действия, в частности семаглутида. Назначение семаглутида как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами и инсулином позволяет большинству пациентов с СД достичь целевых показателей гликемии и гликированного гемоглобина, а также обеспечивает достоверное снижение веса без риска развития гипогликемии. Результаты многочисленных клинических исследований убедительно продемонстрировали широкий спектр кардиопротективных и нефропротективных эффектов семаглутида, его влияние на процессы воспаления и атерогенеза, а также снижение риска прогрессирования заболеваний артерий нижних конечностей. Согласно современным клиническим рекомендациям, включение в схему лечения арГПП-1 или ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) является приоритетным болезнью-модифицирующим подходом к терапии. Если ранее целевые значения гликемии были достигнуты с использованием других сахароснижающих средств, следует рассмотреть возможность перевода пациента на терапию препаратами с подтвержденными преимуществами (арГПП-1 или иНГЛТ-2), заменив ими ранее назначенные. Недавно зарегистрированный препарат Инсудайв® (семаглутид, раствор для подкожного введения) в исследовании фармакокинетических параметров и биоэквивалентности показал сходный с препаратом сравнения Оземпик® профиль безопасности, переносимости и иммуногенности.

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения, нефропротекция, кардиопротекция, глюкагоноподобный пептид-1, семаглутид

Для цитирования: Павлова М.Г. Семаглутид: многоуровневая органопротекция при сахарном диабете 2-го типа – от сердца и почек до периферических сосудов. *Медицинский совет.* 2025;19(16):119–126. <https://doi.org/10.21518/ms2025-475>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Semaglutide: Multilevel organ protection in type 2 diabetes – from the heart and kidneys to peripheral vessels

Maria G. Pavlova, <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>, mgp.doc@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the most burning issues in modern medicine. Its prevalence is growing at an alarming rate. In the Russian Federation, DM is registered in 3.5% of the population. Of these, the vast majority of people have type 2 diabetes. Today, most physicians give preference to glucose lowering medications with a high safety profile, a low risk of hypoglycemia and weight gain, and the ability to provide organ protection effect and reduce the risk of late complications. This group includes incretin-based drugs, primarily glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs). And first of all, it concerns long-acting GLP-1RAs, in particular semaglutide. Semaglutide allows most patients with diabetes to achieve target blood glucose and glycated hemoglobin levels, and also to significantly reduce body weight without causing hypoglycemia, either alone or with other glucose lowering medications and insulin. The numerous clinical studies have convincingly demonstrated that semaglutide has a broad spectrum of cardioprotective and nephroprotective effects, favourably affects inflammation and atherogenesis, and reduces the risk of progression of lower limb arterial diseases. According to the current clinical guidelines, the priority disease-modifying approach to the treatment should include GLP-1RAs or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) in the treatment regimens. If target blood glucose levels have been previously achieved using other glucose lowering drugs, switching the patient to medications

with proven benefits (GLP-1RAs or SGLT-2 inhibitors) by replacing prior drugs could be considered. Insudive® (semaglutide, solution for subcutaneous injection) that has been recently approved for marketing demonstrated similar safety, tolerability, and immunogenicity profiles to the reference product Ozempic®, according to the results of the pharmacokinetic and bioequivalence study.

Keywords: diabetes mellitus, complications, nephroprotection, cardioprotection, GLP-1, semaglutide

For citation: Pavlova MG. Semaglutide: Multilevel organ protection in type 2 diabetes – from the heart and kidneys to peripheral vessels. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-475>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее острых проблем современной медицины. Его распространенность растет с угрожающей скоростью. По данным Атласа Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) 2025 г., численность людей с СД в возрасте 20–79 лет составляет 588,7 млн человек, а прогноз к 2050 г. – 853 млн¹. В Российской Федерации на 01.01.2025 зарегистрировано 5 463 982 человека с СД, что составляет 3,5% населения. Подавляющее большинство из них (92,4%) – люди с СД 2-го типа (СД2) (5 046 037 человек). Еще столько же человек, к сожалению, не знают о наличии у них нарушений углеводного обмена и, соответственно, не получают необходимого лечения. Все это представляет чрезвычайно серьезную проблему для здравоохранения и приводит к огромным человеческим и социально-экономическим потерям [1–3].

Не меньшей проблемой является ожирение – ведущий фактор риска развития не только СД2, но и дислипидемии, артериальной гипертензии, онкологических заболеваний и расстройств сна. Чем больше индекс массы тела, тем выше вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

В настоящее время специалисты располагают большим спектром различных сахароснижающих препаратов. Предпочтение отдается препаратам с высоким профилем безопасности, низким риском развития гипогликемии и прибавки массы тела, способным оказывать органопротективный эффект и уменьшать риск развития поздних осложнений.

ИНКРЕТИНЫ

Регуляция гомеостаза глюкозы – сложный мультифакториальный процесс, в котором немаловажную роль играют инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), высвобождающиеся в ответ на прием пищи и стимулирующие секрецию инсулина. Наиболее изученные из них – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный полипептид-1 (ГПП-1). ГИП секретируется К-клетками проксимального отдела ЖКТ, ГПП-1 – L-клетками подвздошной и толстой кишки. При повышении уровня глюкозы они стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы, ингибируют секрецию глюкагона α-клетками

в постпрандиальный период, но при этом сохраняют или усиливают его выделение при снижении уровня глюкозы, препятствуя развитию гипогликемий. У здорового человека до 70% постпрандиальной секреции инсулина происходит именно под влиянием интестинальных гормонов, однако при СД их эффективность существенно снижается.

Активация физиологических эффектов инкретинов оказывает влияние на все патогенетические механизмы развития СД2: дисфункцию β-клеток, гиперсекрецию глюкагона и повышенную продукцию глюкозы печенью, повышенный аппетит и избыточную массу тела, ускоренное опорожнение желудка, а также прогрессивное снижение массы β-клеток. Однако период их полужизни крайне мал из-за быстрого разрушения ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4) [4–7].

Доказанное нарушение инкретинового эффекта у пациентов с СД2 послужило толчком к созданию целой группы лекарственных препаратов – инкретиномиметиков. Ингибиторы ДПП-4 (идДПП-4) увеличивают уровень и продолжительность жизни эндогенных ГИП и ГПП-1, способствуя усилению их физиологического инсулинотропного действия. Агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) имитируют эффекты эндогенного инкретина. Структурные модификации молекулы ГПП-1 позволили препаратам приобрести устойчивость к ДПП-4 и существенно увеличить продолжительность их действия [8, 9].

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

АрГПП-1 открыли новую эпоху в лечении СД2. Длительное время терапевтическая тактика при СД рассматривалась главным образом с позиции контроля показателей гликемии [10]. Однако в дальнейшем стала очевидной необходимость учитывать влияние препаратов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и функцию почек. Произошла трансформация глюкозоцентрической стратегии в терапии СД в сторону управления сердечно-сосудистыми рисками и смертностью, а также органопротекции.

Результаты многочисленных клинических исследований убедительно показали широкий спектр кардиопротективных эффектов арГПП-1. Назначение препаратов данной группы пациентам с СД2 приводит к снижению уровня ингибитора активатора плазминогена-1, снижает активность воспалительного процесса за счет супрессии ядерного фактора NF-κB и NF-κB-зависимой экспрессии генов, ингибирует активность молекул клеточной адгезии

¹ IDF Diabetes Atlas. 11th ed. 2025. Available at: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025>.

(VCAM-1, E-селектин, ICAM-1), снижает уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Все это оказывает противовоспалительное действие и существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [11–13].

Высокоселективные рецепторы к ГПП-1 обнаружены также в сердце и головном мозге, в том числе в центре, контролирующем работу сердечно-сосудистой системы. Применение арГПП-1 приводит к улучшению функции миокарда, стимулирует вазодилатацию, замедляет апоптоз, а также способствует повышению функции желудочков после острой ишемии миокарда или в случае дилатационной кардиомиопатии. Важная роль в этом процессе принадлежит модификации жировой ткани вокруг сердца в бурю жировую ткань, что снижает прогрессирование атерогенеза и хронического воспаления [13–15].

Противовоспалительные, антиапоптотические и антиоксидантные эффекты определяют нефропротективный потенциал арГПП-1, обусловленный прямым и непрямим влиянием ГПП-1 на функцию и структуру почек. В канальцах почек ГПП-1 повышает диурез и натрийурез, способствуя гипотензивному эффекту, опосредованному стимуляцией предсердного натрийуретического пептида [16, 17]. Механизм натрийуретического действия ГПП-1, вероятно, сходен с механизмом действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и определяется ингибированием натрий-водородного антипортера NHE3 в проксимальных канальцах почек. Фармакологические дозы ГПП-1 или арГПП-1 фосфорилируют NHE3 и снижают его активность [18–20].

Канальцевые эффекты арГПП-1 ведут к изменению клубочковой гемодинамики. Снижение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах увеличивает его доставку в *macula densa*, что, в свою очередь, приводит к сужению приносящей (афферентной) артериолы и снижению внутриклубочкового давления. Однако вазоконстрикция частично компенсируется прямым сосудорасширяющим действием ГПП-1 на афферентную артериолу, в связи с чем не отмечено существенного влияния данной группы препаратов на расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ). В то же время, несмотря на нейтральный эффект на показатели почечной гемодинамики, арГПП-1 снижают альбуминурию у пациентов с СД2. Наиболее вероятный механизм – подавление процессов воспаления и продукции цитокинов, влияние на оксидативный стресс, инфильтрацию макрофагами, аккумуляцию коллагена типа IV в почке, а также стимуляцию циклической аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы A (цАМФ-ПКА), обладающей антиоксидантными эффектами и предотвращающей повреждения почечных структур [20–22].

СЕМАГЛУТИД: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Семаглутид относится к аналогам нативного человеческого ГПП-1 и обладает высокой степенью структурной гомологии (94%). За счет замещения аланина на α -аминоизомасляную кислоту в положении 8 и удлинения цепочки

жирных кислот с C16 до C18 в положении 26 снизилось сродство семаглутида к рецептору ГПП-1 (в 3 раза по сравнению с лираглутидом), тогда как к альбумину, напротив, значительно возросло (в 5,6 раза). Это существенно увеличило длительность действия препарата (период полураспада \approx 155–183 ч) и дало возможность вводить его 1 раз в неделю. Связывание семаглутида с альбумином – основной механизм, пролонгирующий его действие за счет снижения метаболизма и выведения почками [13, 23].

Эффективность и безопасность семаглутида для подкожного применения наглядно продемонстрированы в серии клинических исследований SUSTAIN 1–10 (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes), в которых приняли участие более 10 тыс. пациентов с СД2. К окончанию периода исследований как на фоне монотерапии семаглутидом, так и при его добавлении к другим сахароснижающим препаратам, включая инсулин, большинство пациентов (66% на дозе 0,5 мг/нед и 74% на дозе 1,0 мг/нед) достигли целевых значений HbA1c (<7,0%) без развития тяжелой гипогликемии и увеличения массы тела. Семаглутид продемонстрировал существенное снижение массы тела у большинства участников исследования, в том числе в количестве пациентов, достигших потери веса на 5% и более не только по сравнению с плацебо (37–46% на дозе 0,5 мг/нед и 45–66% на дозе 1,0 мг/нед), но и при сравнении с другими представителями арГПП-1 (экзенатидом и дулаглутидом) [13, 24–34].

С 2008 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) ввели строгие требования, согласно которым все новые сахароснижающие препараты должны проходить исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности. Необходимо оценивать комбинированную первичную конечную точку из трех основных больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE): смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, первое возникновение нефатального инфаркта миокарда либо нефатального инсульта, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или реваскуляризация [35]. В настоящее время сердечно-сосудистая безопасность установлена для трех классов сахароснижающих препаратов: иДПП-4, иНГЛТ-2 и арГПП-1.

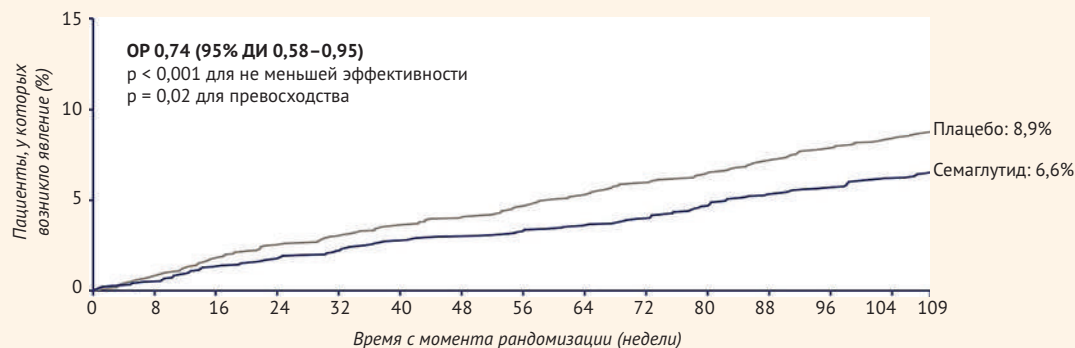
Проведенный метаанализ показал, что препараты класса арГПП-1 на 12% снижали показатель MACE, не влияя на риск развития сердечной недостаточности. Лираглутид, семаглутид и дулаглутид также продемонстрировали положительное влияние на замедление прогрессирования атеросклеротических осложнений [36].

Сердечно-сосудистые преимущества семаглутида наглядно продемонстрированы в исследовании SUSTAIN 6, куда вошли пациенты с СД2 (HbA1c > 7%) с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, а также с хронической болезнью почек (ХБП).

На фоне применения семаглутида отмечено снижение MACE на 26% ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами,

● **Рисунок 1.** Исследование SUSTAIN 6. Первичная конечная точка MACE на фоне применения семаглутида по сравнению с плацебо

● **Figure 1.** SUSTAIN 6 study. Primary endpoint: MACE with semaglutide vs placebo



Число пациентов, входящих в группу риска								
Семаглутид	1 648	1 619	1 601	1 584	1 568	1 543	1 524	1 513
Плацебо	1 649	1 616	1 586	1 567	1 534	1 508	1 479	1 466

получавшими плацебо (риск нефатального инфаркта миокарда снизился на 26%, нефатального инсульта – на 39%). Также был доказан более низкий риск развития и прогрессирования ХБП в группе пациентов, получавших семаглутид (рис. 1) [13, 29].

Пост-хок-анализ исследований SUSTAIN 6 и PIONEER 6, опубликованный в 2025 г., продемонстрировал важные данные о влиянии возраста на эффективность и безопасность семаглутида. Участники были разделены на четыре возрастные подгруппы: ≤60 лет, >60–65 лет, >65–70 лет и >70 лет. Сердечно-сосудистая эффективность семаглутида в снижении риска MACE оказалась независимой от возраста пациентов: препарат демонстрировал сопоставимое снижение риска во всех возрастных группах (р для взаимодействия = 0,91). Хотя снижение HbA1c было более выраженным у пациентов ≤ 60 лет по сравнению с более старшими группами, что может объясняться различиями в длительности заболевания и резервной функции β-клеток, кардиопротективные преимущества сохранялись независимо от степени снижения гликемии. Профиль безопасности семаглутида не различался между возрастными группами, включая частоту гастроинтестинальных нежелательных явлений и риск гипогликемии. Эти данные подтверждают, что семаглутид может безопасно и эффективно применяться у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском независимо от возраста, что особенно важно для пожилых пациентов с множественными коморбидностями [37].

Современные российские и международные клинические рекомендации отдают приоритет в лечении пациентов с СД2 и ХБП группе препаратов иНГЛТ-2 в силу многофакторного воздействия на кардиоренальный континуум. Однако при наличии противопоказаний или непереносимости иНГЛТ-2 следует рассматривать назначение арГПП-1. Ряд крупных клинических исследований (SUSTAIN 6, REWIND, FLOW) продемонстрировал преимущества арГПП-1 в достижении конечной ренальной точки

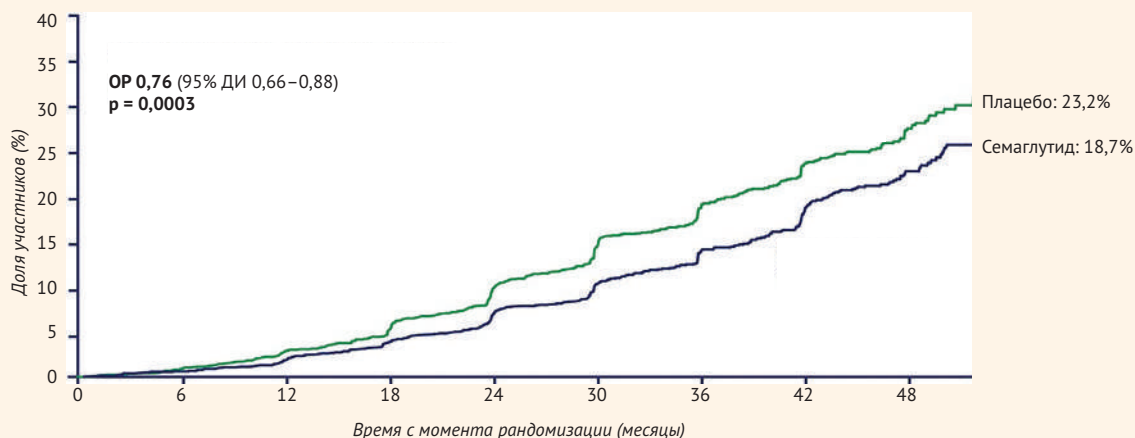
и снижении риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий [38–41].

В исследовании FLOW было включено 3 533 пациента с СД2 и ХБП. В качестве первичной конечной точки рассматривались стойкое снижение рСКФ на 50% и более, рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², инициация заместительной почечной терапии, а также смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин. Медиана периода наблюдения составила 3,4 года, после чего исследование было досрочно прекращено ввиду очевидного преимущества применения семаглутида. Были получены данные о достоверном значимом снижении риска ренальных исходов на 24% в группе семаглутида по сравнению с плацебо (коэффициент риска 0,76; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,66–0,88, р = 0,0003). Риск серьезных сердечно-сосудистых событий был ниже на 18% (коэффициент риска 0,82; 95% ДИ 0,68–0,98; р = 0,029), а риск смерти от любой причины – на 20% (коэффициент риска 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; р = 0,01) (рис. 2) [39–41].

Заболевание периферических артерий (ЗПА) – частое и тяжелое осложнение СД, проявляющееся в первую очередь прогрессирующим атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Немногие методы лечения улучшают функциональные возможности и качество жизни у людей с ЗПА. В завершившемся недавно двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании STRIDE оценивали влияние семаглутида на клинические симптомы, качество жизни и исходы у 1 363 пациентов с ЗПА (перебегающая хромота (стадия IIa по Фонтейну, способность пройти более 200 м, лодыжечно-плечевой индекс ≤ 0,90) и СД2. Первичной конечной точкой было отношение максимальной пройденной дистанции на 52-й нед к исходному значению, измеренной на беговой дорожке с постоянной нагрузкой. Полученные результаты показали достоверное увеличение дистанции безболезненной ходьбы в группе семаглутида (95% ДИ 1,06–1,21; р = 0,0004), что открывает дополнительные перспективы профилактики

● **Рисунок 2.** Исследование FLOW. Первичная конечная точка (крупное событие со стороны почек) на фоне применения семаглутида по сравнению с плацебо

● **Figure 2.** FLOW study. Primary endpoint (major acute kidney event) with semaglutide vs placebo



	Время с момента рандомизации (месяцы)								
Семаглутид	1,767	1,738	1,693	1,640	1,572	1,489	1,131	742	392
Плацебо	1,766	1,736	1,682	1,605	1,516	1,408	1,048	660	354

и лечения ЗПА. Семаглутид обеспечил увеличение максимальной дистанции ходьбы на 13% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), что представляет собой клинически значимое улучшение функциональных возможностей пациентов. Однако авторы отмечают необходимость проведения дальнейших исследований для выяснения механизмов влияния арГПП-1 на периферические артерии и оценки эффективности и безопасности данной группы препаратов у лиц с ЗПА без СД (рис. 3) [42].

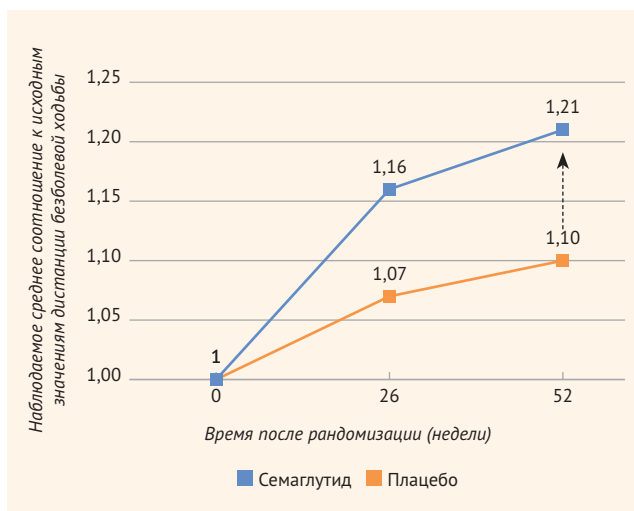
АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Международные и российские клинические рекомендации по лечению СД предполагают индивидуальный подход к каждому пациенту. Необходимо выделять доминирующую клиническую проблему, в первую очередь высокий сердечно-сосудистый риск, хроническую сердечную недостаточность, ХБП, риск гипогликемий и влияние на массу тела. У данной группы пациентов включение в схему лечения арГПП-1 или иНГЛТ-2 является приоритетным болезнью-модифицирующим подходом к лечению. При этом, если ранее целевые значения гликемии были достигнуты с использованием других сахароснижающих средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов с подтвержденными преимуществами (арГПП-1 или иНГЛТ-2), заменив ими ранее назначенные (рис. 4) [1, 43, 44].

Важным аспектом современной терапии СД2 является возможность комбинированного применения арГПП-1 и иНГЛТ-2. В исследовании FLOW 77% участников получали иНГЛТ-2 одновременно с семаглутидом, что не снижало эффективности препарата в отношении почечных

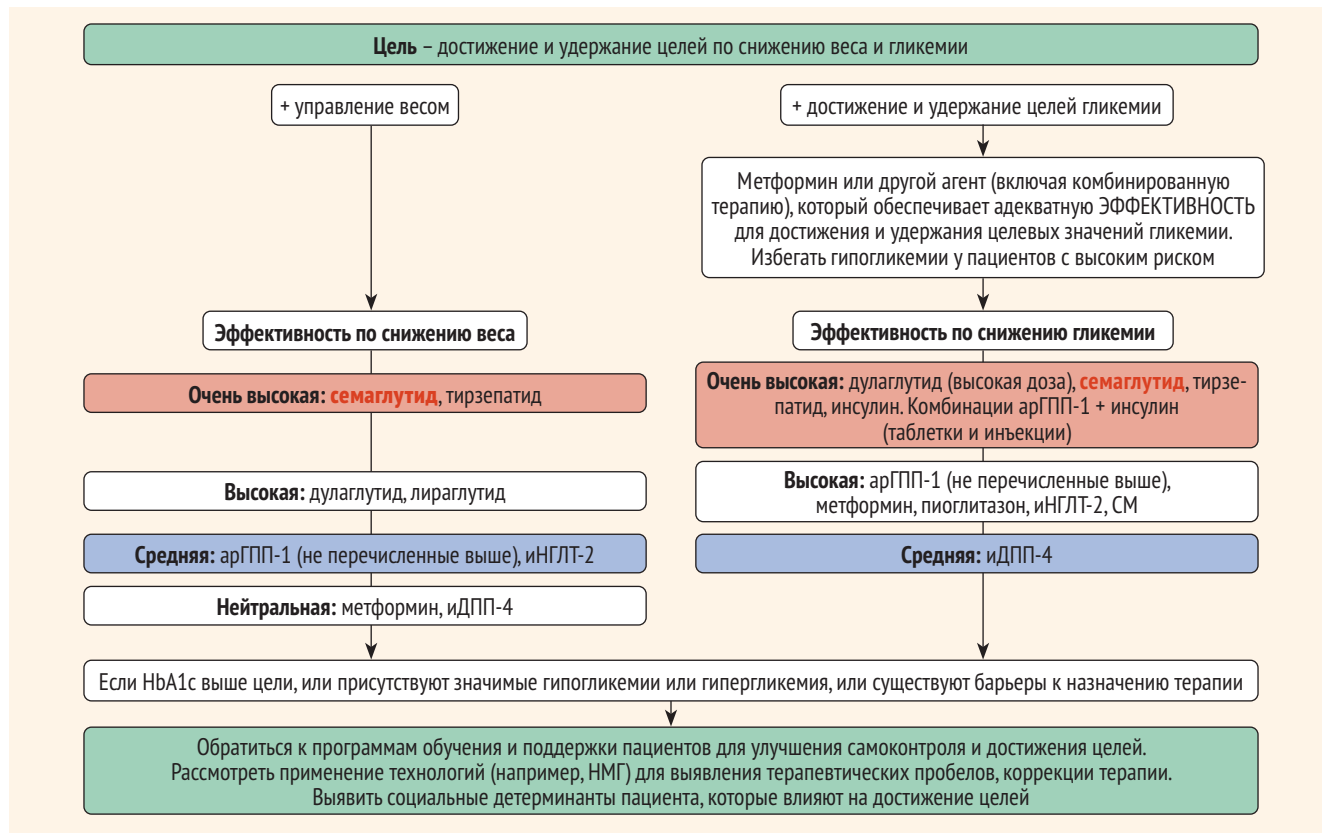
● **Рисунок 3.** Исследование STRIDE. Динамика дистанции безболевого ходьбы на фоне терапии семаглутидом по сравнению с плацебо

● **Figure 3.** The STRIDE study. Changes in pain-free walking distance (PFWD) with semaglutide therapy vs placebo



и сердечно-сосудистых исходов. Комбинация этих двух классов препаратов обеспечивает синергичное органопротективное действие: иНГЛТ-2 реализуют нефропротекцию преимущественно через гемодинамические механизмы и снижение внутриклубочкового давления, тогда как арГПП-1 оказывают комплексное противовоспалительное, антифибротическое и метаболическое действие. Текущие рекомендации ADA/EASD 2022 г. поддерживают использование комбинации арГПП-1 и иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и множественными факторами сердечно-сосудистого риска, ХБП или установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями для достижения максимальной органопротекции [1, 40, 44].

- **Рисунок 4.** Рекомендации Американской диабетологической ассоциации (ADA) по достижению и удержанию целей снижения веса и гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа
- **Figure 4.** American Diabetes Association (ADA) guidelines for achieving and maintaining weight loss and glycemic targets in patients with type 2 diabetes



ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ СЕМАГЛУТИДА

Профиль безопасности семаглутида хорошо изучен в рамках программы клинических исследований SUSTAIN и подтвержден в реальной клинической практике. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются гастроинтестинальные реакции (тошнота, рвота, диарея), которые обычно носят транзиторный характер легкой или умеренной степени выраженности и уменьшаются при постепенном титровании дозы. В большинстве случаев эти явления не требуют отмены терапии.

Риск гипогликемии при монотерапии семаглутидом низкий благодаря глюкозозависимому механизму действия. Прибавка массы тела не наблюдается; напротив, отмечается клинически значимое снижение веса, что является дополнительным преимуществом для пациентов с СД2 и избыточной массой тела или ожирением [45].

ИНСУДАЙВ®: ФАРМАКОКИНЕТИКА И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

В феврале 2025 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат Инсудайв® (семаглутид, раствор для подкожного введения; ООО «ПСК Фарма», Россия). Для оценки фармакокинетических параметров и установления биоэквивалентности Инсудайв® сравнивался с препаратом Оземпик® (семаглутид, раствор для подкожного

введения; Ново Нордиск А/С, Дания) в рамках открытого рандомизированного параллельного сравнительного исследования фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата Инсудайв® (ООО «ПСК Фарма», Россия) с участием здоровых добровольцев².

Было рандомизировано 54 добровольца в возрасте от 18 до 45 лет (24 мужчины (44,4%) и 30 женщин (55,6%)). Отношения значений C_{max} (пик концентрации) и AUC_{0-t} (площадь под кривой «концентрация – время» от нулевой точки до завершения отбора образцов) для препаратов Инсудайв® и Оземпик® составили 91,35–115,86% и 91,24–117,17% соответственно, что укладывается в установленные нормативной документацией и протоколом исследования пределы (80,00–125,00%) и доказывает биоэквивалентность исследуемых препаратов³.

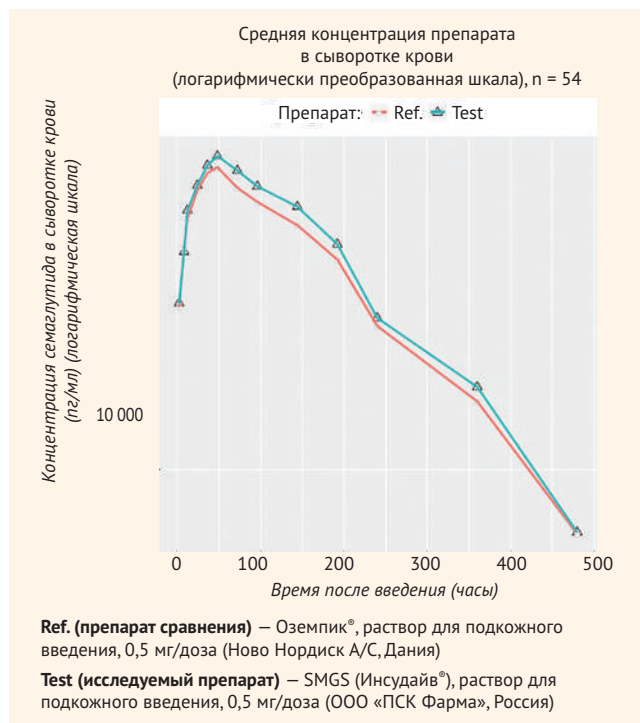
Также проводилась оценка безопасности, переносимости и иммуногенности препарата Инсудайв®. Никаких нежелательных явлений, в том числе серьезных (serious adverse event, SAE), в ходе исследования зарегистрировано не было. К концу исследования антитела к семаглутиду не выявлены ни у одного из 54 участников.

² Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. №85. Режим доступа: <https://docs.eaeunion.org/documents/306/2592/>.

³ Открытое рандомизированное параллельное сравнительное исследование фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата SMGS (ООО «ПСК Фарма», Россия) с участием здоровых добровольцев. Протокол № SMGS/01-08/2023. PKI №590 от 17.10.2023. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrial/13441>.

Полученные результаты демонстрируют, что исследуемый препарат Инсудайв® и препарат сравнения Оземпик® имеют сходный профиль безопасности, переносимости и иммуногенности (рис. 5).

- **Рисунок 5.** Усредненные фармакокинетические профили семаглутида в образцах сыворотки крови после однократного подкожного введения исследуемых препаратов натощак
- **Figure 5.** Averaged pharmacokinetic profiles for semaglutide in fasting serum samples after a single subcutaneous injection of the study drugs



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АрГПП-1 длительного действия, в первую очередь семаглутид, реализуют концепцию многоуровневой органопротекции при СД2, выходящую за рамки гликемического контроля. Результаты крупных клинических исследований SUSTAIN 6, FLOW и STRIDE убедительно продемонстрировали кардио-, нефро- и вазопротективные эффекты семаглутида: снижение риска сердечно-сосудистых событий на 26%, замедление прогрессирования ХБП на 24% и улучшение функциональных возможностей у пациентов с ЗПА. Эти данные, наряду с доказанной эффективностью в достижении целевых показателей гликемии и клинически значимым снижением массы тела, обосновывают приоритетное назначение семаглутида пациентам с СД2, ожирением и высоким кардиометаболическим риском.

Появление в Российской Федерации препарата Инсудайв® (семаглутид, раствор для подкожного введения; ООО «ПСК Фарма», Россия), биоэквивалентность которого оригинальному препарату подтверждена в исследовании фармакокинетических параметров с участием 54 здоровых добровольцев, расширяет возможности применения современной органопротективной терапии в клинической практике. Доказанная биоэквивалентность позволяет экстраполировать на Инсудайв® результаты исследований SUSTAIN, FLOW и STRIDE, обеспечивая врачам и пациентам доступ к эффективной терапии, направленной на комплексное управление кардиометаболическими рисками при СД2.



Поступила / Received 15.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2025

Принята в печать / Accepted 02.10.2025

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Сухарева ОЮ. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 12-й выпуск. М.; 2025. 247 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/specialists/algorithmy_spezializirovannoy_meditsinskoj_pomoschi_bolnym_sd_2025.pdf.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Кутакова ДВ, Мокрышева НГ. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):4–17. <https://doi.org/10.14341/DM13292>.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Kutakova DV, Mokrysheva NG. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(1):4–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13292>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*. 1995;44(9):1126–1131. <https://doi.org/10.2337/diab.44.9.1126>.
- Ahrén B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):869–875. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.5.869>.
- Шестакова ЕА, Галстян ГР. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: сравнительный анализ представителей группы. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(1):61–66. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2012/1/030375-96602012110>.
- Shestakova EA, Galstyan GR. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Comparative analysis of members of the group. *Problemy Endokrinologii*. 2012;58(1):61–66. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2012/1/030375-96602012110>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Инкретины: новая веха в лечении СД 2 типа*. М.: Дипак; 2010. 92 с.
- Салухов ВВ, Галстян ГР, Халимов ЮШ, Бакулин ИГ, Черкашин ДВ, Шадричев ФЕ, Сухощая НА. Практическое применение семаглутида: от доказательных исследований к экспертным решениям. *Медицинский совет*. 2025;(6):14–29. <https://doi.org/10.21518/ms2025-185>.
- Salukhov VV, Galstyan GR, Khalimov IS, Bakulin IG, Cherkashin DV, Shadrachev FE, Sukhotskaia NA. Practical application of semaglutide: From evidence-based research to expert decisions. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;(6):14–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-185>.
- Theilade S, Christensen MB, Vilsbøll T, Knop FK. An overview of obesity mechanisms in humans: Endocrine regulation of food intake, eating behaviour and common determinants of body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(Suppl. 1):17–35. <https://doi.org/10.1111/dom.14270>.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- Giblett JP, Axell RG, White PA, Clarke SJ, McCormick L, Read PA et al. Glucagon-like peptide-1 derived cardioprotection does not utilize a KATP-channel dependent pathway: mechanistic insights from human supply and demand ischemia studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:99. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0416-3>.
- Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahrén B, Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(6):E1209–E1215. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00237.2004>.
- Мкртумян АМ, Епштатн ЛВ. Эффективность семаглутида в свете доказательной медицины. *Медицинский совет*. 2023;(6):264–273. <https://doi.org/10.21518/ms2022-010>.

- Mkrtumyan AM, Egshatyan LV. Efficacy of semaglutide: an evidence-based review. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(6):264–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-010>.
14. Cabou C, Campistron G, Marsollier N, Leloup C, Cruciani-Guglielmacci C, Pénicaud L et al. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2008;57(10):2577–2587. <https://doi.org/10.2337/db08-0121>.
 15. Aldiss P, Davies G, Woods R, Budge H, Sacks HS, Symonds ME. 'Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2017;228:265–274. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.074>.
 16. Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, Holst JJ, Jonassen T, Rittig S, Christiansen JS. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E664–E671. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3855>.
 17. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, Kramer MH, Diamant M, Joles JA, van Raalte DH. Acute renal haemodynamic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):178–185. <https://doi.org/10.1111/dom.12601>.
 18. Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43(Suppl 1):2S20–2S27. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(17\)30069-1](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(17)30069-1).
 19. Farah LX, Valentini V, Pessoa TD, Malnic G, McDonough AA, Girardi AC. The physiological role of glucagon-like peptide-1 in the regulation of renal function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(2):F123–F127. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00394.2015>.
 20. Шамхалова МШ, Скляник ИА, Шестакова МВ. Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):56–64. <https://doi.org/10.14341/DM12379>.
Shamkhalova MS, Sklyanik IA, Shestakova MV. Neuroprotective potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):56–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12379>.
 21. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3094642. <https://doi.org/10.1155/2016/3094642>.
 22. Deb DK, Bao R, Li YC. Critical role of the cAMP-PKA pathway in hyperglycemia-induced epigenetic activation of fibrogenic program in the kidney. *FASEB J*. 2017;31(5):2065–2075. <https://doi.org/10.1096/fj.201601116R>.
 23. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370–7380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>.
 24. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, Bain SC. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251–260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X).
 25. Åhrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, Chow F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):341–354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X).
 26. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):258–266. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>.
 27. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletić M, Rose L, Axelsen M et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2).
 28. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2291–2301. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00070>.
 29. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
 30. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X).
 31. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):834–844. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0).
 32. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X).
 33. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.10.1117>.
 34. Шабутдинова ОР, Даутов АР, Самков АА, Кононенко АВ, Саргалиев АФ, Давлетшин АР и др. Семаглютид – эффективность в снижении веса и побочные эффекты при применении по данным исследований SUSTAIN, PIONEER, STEP. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(3):68–82. <https://doi.org/10.14341/probl13197>.
Shabutdinova OR, Dautov AR, Samkov AA, Kononenko AV, Sargaliev AF, Davletshin AR et al. Semaglutide – effectiveness in weight loss and side effects when used according to studies by SUSTAIN, PIONEER, STEP. *Problemy Endokrinologii*. 2023;69(3):68–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13197>.
 35. Chun JH, Butts A. Long-acting GLP-1RAs: An overview of efficacy, safety, and their role in type 2 diabetes management. *JAAPA*. 2020;33(8):3–18. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000669456.13763.bd>.
 36. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>.
 37. Tuttle KR, Bosch-Traber H, Cherney DZI, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int*. 2023;103(4):77–781. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.028>.
 38. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
 39. Bain SC, Belmar N, Hoff ST, Husain M, Rasmussen S, Vilsvøll T, Petrie MC. Cardiovascular, Metabolic, and Safety Outcomes with Semaglutide by Baseline Age: Post Hoc Analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Diabetes Ther*. 2025;16(1):15–28. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01659-7>.
 40. Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Мартынов СА, Северина АС, Викулова ОК, Трубицына НП и др. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: новые вызовы. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):46–55. <https://doi.org/10.14341/DM13268>.
Shamkhalova MS, Sukhareva OY, Martynov SA, Severina AS, Vikulova OK, Trubitsyna NP et al. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus: new challenges. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(1):46–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13268>.
 41. Gragnano F, De Sio V, Calabrò P. FLOW trial stopped early due to evidence of renal protection with semaglutide. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024;10(1):7–9. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad080>.
 42. Bonaca MP, Catarig AM, Houllind K, Ludvik B, Nordanstig J, Ramesh CK et al. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2025;405(10489):1580–1593. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00509-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00509-4).
 43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl. 1):S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>.
 44. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM 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. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.
 45. Shi FH, Li H, Cui M, Zhang ZL, Gu ZC, Liu XY. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2018;9:576. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00576>.

Информация об авторе:

Павлова Мария Геннадиевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mgp.doc@yandex.ru

Information about the author:

Maria G. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mgp.doc@yandex.ru