ТИРЗЕПАТИД КАК ИНСТРУМЕНТ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И КОМОРБИДНОСТЯМИ: МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

М.И. Текеева, *ассистент, врач-гастроэнтеролог*
З.А. Тамбиева, *канд. мед. наук, доцент, врач-онколог*
Ш.А. Кочкаров, *врач участковый терапевт*
Северо-Кавказская государственная академия
(Россия, г. Черкесск)

DOI:10.24412/2500-1000-2026-6-2-197-202

Аннотация. *Артериальная гипертензия (АГ) и ожирение представляют собой тесно переплетённые патологии, формирующие высокий кардиоваскулярный риск. В последние годы в фармакотерапии ожирения произошёл прорыв с появлением тирзепатида – первого двойного агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Настоящий обзор систематизирует данные клинических исследований относительно влияния тирзепатида на артериальное давление (АД) у пациентов с ожирением и сопутствующими заболеваниями, анализирует патофизиологические механизмы и оценивает профиль безопасности препарата.*

Ключевые слова: *тирзепатид; артериальная гипертензия; ожирение; двойной агонист ГПП-1/ГИП; кардиометаболический риск.*

Ожирение является одним из ведущих модифицируемых факторов риска развития артериальной гипертензии. По данным эпидемиологических исследований, каждое увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м² ассоциируется с повышением риска АГ на 20-30% [1]. Традиционные подходы к лечению ожирения (диетотерапия, физические нагрузки, бариатрическая хирургия) демонстрируют ограниченную долгосрочную эффективность, что обусловливает необходимость разработки новых фармакологических агентов.

Тирзепатид – синтетический пептидный аналог, обладающий двойной агонистической активностью по отношению к рецепторам ГПП-1 и ГИП, был одобрен FDA для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) и хронического управления весом [2]. Ключевые клинические программы SURPASS (для СД2) и SURMOUNT (для ожирения) продемонстрировали выдающуюся эффективность препарата в снижении массы тела и улучшении кардиометаболических показателей, включая АД [3].

Молекулярные механизмы действия тирзепатида

Тирзепатид в отличие от селективных агонистов ГПП-1 (например, семаглутида) активирует оба рецептора, что обеспечивает синергетический эффект на метаболизм глюкозы, секрецию инсулина, аппетит и энергетический баланс [4].

Влияние тирзепатида на АД реализуется через несколько взаимосвязанных путей. Медиационный анализ данных исследования SURMOUNT-1 показал, что потеря массы тела объясняет 68% снижения систолического АД (САД) и 71% снижения диастолического АД (ДАД) под влиянием тирзепатида [5]. При этом в субисследовании с суточным мониторированием АД (СМАД) процент медиации составил 70,0% (95% ДИ: 47,0–102,6) [6], что указывает на доминирующую, но не единственную роль похудания. Прямые эффекты на сердечно-сосудистую систему. ГПП-1 рецепторы экспрессируются в эндотелии сосудов, сердечной мышце и почках. Активация этих рецепторов способствует улучшению эндотелиальной функции, снижению воспаления, уменьшению окислительного стресса и улучшению диастолической функции миокарда [7]. Резистентность к инсулину является ключевым патогенетическим звеном как ожирения, так и АГ. Тирзепатид значительно повышает чувствительность тканей к инсулину, что сопровождается снижением активности симпатической нервной системы и улучшением натрийуреза [8, 9].

Клиническая эффективность: данные ключевых исследований

1. SURMOUNT-1 – фаза 3, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в котором 2539 участников с ожирением или избыточным весом (ИМТ ≥30 кг/м² или ≥27 кг/м² с наличием связанных с весом осложнений) без СД2 были рандомизированы на получение тирзепатида 5, 10 или 15 мг или плацебо в течение 72 недель [3].

Анализ данных SURMOUNT-1 продемонстрировал значительное снижение АД под влиянием тирзепатида [5]: САД снизилась на 6,8 мм рт. ст. (95% ДИ: −8,0 до −5,6) по сравнению с плацебо; ДАД снизилась на 4,2 мм рт. ст. (95% ДИ: −5,1 до −3,3); доля пациентов с нормальным АД на 72-й неделе составила 58,0% в группе тирзепатида против 35,2% в группе плацебо. Снижение АД носило быстрый характер: максимальное падение отмечалось в первые 24 недели, после чего наблюдалась стабилизация показателей. Эффект был консистентным независимо от исходного уровня АД, возраста, пола, ИМТ и наличия гипертензии на момент включения [5].

2. Субисследование с суточным мониторированием АД (SURMOUNT-1 ABPM) включило 495 участников и продемонстрировало [6]: снижение среднесуточной САД на 7,4 мм рт. ст. (95% ДИ: −10,0 до −4,7) при дозе 5 мг; снижение на 10,6 мм рт. ст. (95% ДИ: −13,2 до −8,0) при дозе 10 мг; снижение на 8,0 мм рт. ст. (95% ДИ: −10,6 до −5,4) при дозе 15 мг.

Критически важно, что снижение АД наблюдалось как в дневное, так и в ночное время. Ночное САД является более сильным предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности, чем дневное или среднесуточное значение [6]. Корреляционный анализ показал связь между изменением массы тела и изменением среднесуточной САД ($r = 0,31$; $p < 0,0001$) [6].

3. Исследование SURMOUNT-2 оценивало эффективность тирзепатида у 938 пациентов с ожирением и СД2 (ИМТ ≥ 27 кг/м²). Через 72 недели терапии тирзепатидом 10 мг и 15 мг достигнуто снижение массы тела до 15,7% по сравнению с 3,3% в группе плацебо. Сопутствующее снижение САД и улучшение липидного профиля подтвердили кардиометаболические преимущества препарата в этой коморбидной популяции [10].

Исследование SUMMIT (фаза 3) оценивало эффективность тирзепатида у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) и ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²). В исследование включено 731 пациент, медиана наблюдения составила 104 недели [13].

Тирзепатид снизил относительный риск комбинированной конечной точки (смерть от сердечнососудистых причин или ухудшение СН) на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,41-0,95; $p = 0,026$). Ухудшение СН, приводящее к госпитализации, произошло у 8,0% пациентов в группе тирзепатида против 14,2% в группе плацебо (ОР 0,54; 95% ДИ: 0,34-0,85) [13]. Среднее изменение балла

KCCQ-CSS (качество жизни) составило 19,5±1,2 в группе тирзепатида против 12,7±1,3 в группе плацебо (разница 6,9; 95% ДИ: 3,3-10,6; $p < 0,001$) [13].

Эти данные имеют особое значение для пациентов с ожирением, АГ и СН, поскольку демонстрируют комплексное кардиопротективное действие препарата.

Безопасность и переносимость

В программе SURMOUNT профиль нежелательных явлений (НЯ) тирзепатида был сопоставим с другими агонистами ГПП-1. Наиболее частыми НЯ были желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея, рвота, запор), преимущественно лёгкой и умеренной степени тяжести,

возникавшие преимущественно в период титрации дозы [3, 10]. Частота прекращения терапии по причине НЯ не превышала показатели в группе плацебо [10]. В пост-хок анализе SURMOUNT-1 случаи гипотонии, ассоциированные с низким АД, встречались редко, однако их частота была выше в группе тирзепатида по сравнению с плацебо [5]. Это подчёркивает необходимость мониторинга АД у пациентов, получающих антигипертензивную терапию параллельно с тирзепатидом, с возможной коррекцией дозировок гипотензивных препаратов.

Ретроспективное когортное исследование, опубликованное в JAMA Network Open, проанализировало данные 14 834 пациентов, получавших тирзепатид, и 125 474 пациентов на селективных агонистах ГПП-1. Тирзепатид

ассоциировался с более значительным снижением HbA1c (разница −0,34 процентных пункта; 95% ДИ: −0,44 до −0,24) и массы тела (разница −2,9 кг;

95% ДИ: −4,8 до −1,1) в течение 20 месяцев. Результаты были консистентны в подгруппах, стратифицированных по наличию гипертензии, ишемической болезни сердца, СН, протеинурии и использованию ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II [14].

Практические аспекты применения

Рекомендуемая начальная доза тирзепатида составляет 2,5 мг подкожно 1 раз в неделю с последующим увеличением на 2,5 мг каждые 4 недели до достижения целевой дозы (5, 10 или 15 мг) в зависимости от переносимости и терапевтических целей [3].

В клинической практике выбор целевой дозы определяется несколькими факторами. Для пациентов с ожирением без сахарного диабета 2 типа и без выраженных сопутствующих заболеваний целевая доза 15 мг обеспечивает максимальное снижение массы тела (в среднем 20,9% к 72-й неделе в SURMOUNT-1) и, соответственно, наиболее выраженное снижение артериального давления [3, 5]. Однако для пациентов пожилого возраста, с выраженной коморбидностью или с историей тяжёлых желудочно-кишечных расстройств при приёме других препаратов может быть целесообразно остановиться на дозе 10 мг или даже 5 мг, если она обеспечивает достаточный клинический эффект.

Важно отметить, что снижение артериального давления наблюдается уже на ранних этапах титрации. В пост-хок анализе SURMOUNT-1 максимальное падение АД отмечалось в первые 24 недели терапии, после чего показатели стабилизировались [5]. Это означает, что даже на промежуточных дозах (5-10 мг) пациенты могут получить значительную пользу с точки зрения контроля гипертензии, не дожидаясь достижения максимальной дозы.

Рекомендуется регулярный мониторинг АД, особенно в период титрации дозы тирзепатида (первые 20-24 недели), когда снижение АД наиболее выражено [5]. Оптимальная частота измерений определяется индивидуально, но в общем случае рекомендуется:

1. До начала терапии тирзепатидом – измерение АД в условиях кабинета врача и, по возможности, суточное мониторирование АД для оценки базового уровня и выявления скрытой гипертензии или «белого халата».

2. В период титрации дозы (первые 20-24 недели) – еженедельное домашнее измерение АД и контрольные визиты с измерением АД в кабинете врача каждые 4 недели (совпадает с визитами для коррекции дозы).

3. После достижения стабильной дозы – измерение АД в кабинете врача каждые 3 месяца и домашний мониторинг по показаниям.

Возможно снижение доз или отмена некоторых гипотензивных препаратов при достижении целевых значений АД [5, 6]. При этом подход к коррекции терапии должен быть индивидуальным и учитывать следующие факторы:

1. Исходный уровень АД и степень контроля гипертензии. Пациенты с хорошо контролируемой гипертензией (АД близко к целевым значениям 130/80 мм рт. ст. или ниже) на фоне приёма 2-3 препаратов являются наиболее вероятными кандидатами на снижение дозировок. Напротив, пациенты с резистентной гипертензией или со значительным превышением целевых значений могут не потребовать коррекции терапии в течение длительного времени.

2. Количество и классы принимаемых антигипертензивных препаратов. При наличии политерапии (3 и более препаратов) логичным первым шагом является снижение дозы или отмена препарата, обладающего наиболее выраженными побочными эффектами или назначенного в последнюю очередь. В пост-хок анализе SURMOUNT-1 эффект тирзепатида на АД был консистентным независимо от наличия или отсутствия антигипертензивной терапии на момент включения [5], что подтверждает безопасность одновременного применения.

3. Сопутствующие заболевания и показания к назначению конкретных препаратов. Некоторые антигипертензивные препараты имеют дополнительные показания, помимо контроля АД. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) обладают нефропротективными свойствами и показаны пациентам с хронической болезнью почек или протеинурией [14]. Бета-адреноблокаторы показаны при ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и аритмиях. Антагонисты кальция используются при стенокардии. Отмена этих

препаратов только на основании достижения целевых значений АД может быть небезопасна, даже если АД контролируется хорошо. В таких случаях предпочтительнее снижение дозы, а не полная отмена.

4. Риск развития ортостатической гипотензии. Пациенты пожилого возраста, пациенты с автономной нейропатией (в том числе на фоне сахарного диабета) и пациенты, принимающие диуретики, находятся в группе повышенного риска ортостатической гипотензии на фоне выраженного снижения АД. В пост-хок анализе SURMOUNT-1 случаи гипотонии, ассоциированные с низким АД, встречались редко, но их частота была выше в группе тирзепатида по сравнению с плацебо [5]. Рекомендуется обучение пациентов методам предупреждения ортостатической гипотензии (медленный подъём с постели, избегание резких изменений положения тела, адекватная гидратация).

Алгоритм коррекции антигипертензивной терапии

На основании данных клинических исследований можно предложить следующий прагматический алгоритм:

Этап 1 (0-4 недели, доза тирзепатида 2,5 мг).

Снижение АД на этом этапе обычно незначительно. Коррекция антигипертензивной терапии не требуется. Проводится базовое обучение пациента методам самоконтроля АД.

Этап 2 (4-12 недель, доза тирзепатида 5-7,5 мг). Начинается выраженное снижение массы тела и АД. Если домашние измерения АД показывают стабильное снижение ниже 120/70 мм рт. ст. или появляются симптомы гипотонии (головокружение, слабость, ортостатические явления), рассматривается снижение дозы одного из антигипертензивных препаратов на 25-50%.

Этап 3 (12-24 недели, доза тирзепатида 7,5-12,5 мг). Период наиболее выраженного снижения АД [5]. При достижении АД ниже 115/70 мм рт. ст. рекомендуется поэтапное снижение дозировок с интервалом не менее 2 недель. При приёме 3 и более препаратов рассматривается отмена одного из них (предпочтительно – препарата, назначенного в последнюю очередь, или препарата без дополнительных органопротективных показаний).

Этап 4 (24-52 недели, доза тирзепатида 10-15 мг). Стабилизация АД. Формируется окончательная схема антигипертензивной терапии. Многие пациенты могут перейти на монотерапию или даже отменить антигипертензивные препараты при условии сохранения АД в пределах нормы (менее130/80 мм рт. ст.) в течение не менее 8-12 недель.

Этап 5 (после 52 недель, поддерживающая доза). Длительный мониторинг. Необходимо учитывать, что данные SURMOUNT-4 продемонстрировали значительный набор веса после отмены тирзепатида [15], что может сопровождаться повторным повышением АД. Поэтому отмена антигипертензивных препаратов должна рассматриваться с осторожностью, особенно у пациентов с высоким базовым кардиоваскулярным риском.

Заключение

Тирзепатид представляет собой мощный инструмент комплексного контроля артериальной гипертензии у пациентов с ожирением и коморбидностями. Его гипотензивный эффект реализуется преимущественно через снижение массы тела (~70% медиации), однако прямые эффекты на сердечно-сосудистую систему также играют значимую роль. Клинические данные программы SURMOUNT демонстрируют устойчивое снижение САД на 7-11 мм рт. ст. и ДАД на 2-4 мм рт. ст., улучшение суточного профиля АД, включая ночное время, и снижение предсказуемого кардиоваскулярного риска. Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности с преобладанием лёгких желудочно-кишечных расстройств. Результаты исследований SURPASS-CVOT и SURMOUNT-MMO позволяют определить окончательное место тирзепатида в алгоритмах лечения пациентов с ожирением, АГ и высоким кардиоваскулярным риском.

Библиографический список

1. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A. et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links // Nat Rev Nephrol. – 2019. – Vol. 15, № 6. – P. 367-385. – DOI: 10.1038/s41581-019-0145-4.

2. Rosenstock J., Wysham C., Frias J.P. et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised,

phase 3 trial // The Lancet. – 2021. – Vol. 398, № 10295. – P. 143-155. – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.

3. Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N. et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity // N Engl J Med. – 2022. – Vol. 387, № 3. – P. 205-216. – DOI:10.1056/NEJMoa2206038.

4. 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. – Vol. 18. – P. 3-14. – DOI: 10.1016/j.molmet.2018.09.009.

5. Krumholz H.M. et al. Tirzepatide and blood pressure reduction: stratified analyses of the SURMOUNT-1 randomised controlled trial // Heart. – 2024. – DOI: 10.1136/heartjnl-2024-324507. – PMID: 39084707.

6. de Lemos J.A., Linetzky B., le Roux C.W. et al. Tirzepatide Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure in Adults With Body Mass Index ≥27 kg/m²: SURMOUNT-1 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Substudy // Hypertension. – 2024. – Vol. 81, № 4. – P. e4-e43. – DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22022. – PMID: 38314555.

7. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1 // Cell Metab. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 740-756. – DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.

8. 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 // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2021. – Vol. 9, № 10. – P. 653-662. – DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.

9. Gastaldelli A., Cusi K., Fernández Landó L. et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 393-406. – DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00070-5.

10. 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, placebocontrolled, phase 3 trial // The Lancet. – 2023. – Vol. 402, № 10403. – P. 613-626. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.

11. Aronne L.J., Sattar N., Horn D.B. et al. Tirzepatide and the 10-year predicted risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with obesity and prediabetes: A post hoc analysis from the three-year SURMOUNT-1 trial // Diabetes Obes Metab. – 2025. – DOI: 10.1111/dom.70143.

12. Neeland I.J., Lincoff A.M., Apovian C.M. et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity // N Engl J Med. – 2025. – Vol. 393. – P. 26-36. – DOI: 10.1056/NEJMoa2416394. – PMID: 40353578.

13. 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. – Vol. 392, № 5. – P. 427-437. – DOI: 10.1056/NEJMoa2410027. – PMID: 39555826.

14. Wang L. et al. Clinical Outcomes of Tirzepatide or GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes //JAMA Netw Open. – 2024. – Vol. 7, № 8. – e2422209. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.22209.

15. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Bhatt D.L. et al. Tirzepatide for overweight and obesity management: a comprehensive review // Diabetes Obes Metab. – 2024.

TIRZEPATIDE AS A TOOL FOR CONTROLLING ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH OBESITY AND COMORBIDITIES: MECHANISMS, CLINICAL EFFICACY AND SAFETY

M. I. Tekeeva, *Assistant, Gastroenterologist*
Z. A. Tambieva, *Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Oncologist*
Sh. A. Kochkarov, *District Therapist*
North Caucasus State Academy
(Russia, Cherkessk)

Abstract. *Arterial hypertension (AH) and obesity are closely interrelated pathologies that contribute to a high cardiovascular risk. In recent years, pharmacotherapy for obesity has seen a breakthrough with the introduction of tirzepatide – the first dual agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors. This review systematizes data from clinical trials regarding the effect of tirzepatide on blood pressure (BP) in patients with obesity and comorbidities, analyzes the pathophysiological mechanisms, and evaluates the drug's safety profile.*

Keywords: *tirzepatide; arterial hypertension; obesity; dual GLP-1/GIP receptor agonist; cardiometabolic risk.*