

Эффект агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 при остеоартрите: систематический обзор доклинических и клинических исследований

Реферативный перевод

Источник: Osteoarthritis and Cartilage Open 7 (2025) 100567. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2025.100567>

J. Cheng, T. Solomon, M. Estee, F. M. Cicuttini, Y. Z. Lim

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенная причина инвалидности во всем мире [1], а ожирение является важным модифицируемым фактором риска ОА коленного сустава (КС) [2, 3]. Развитие ОА представляет собой путь от здорового сустава до появления ранних симптомов и терминальной стадии заболевания, которая предполагает замену КС для уменьшения боли и восстановления функций [2]. Структурные изменения сустава, ассоциированные с ожирением, определяются еще до появления клинических симптомов ОА [2, 3]. Из этого следует, что борьба с ожирением — это важнейшее звено лечения ОА КС. Большинство клинических руководств рекомендуют снижение веса у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, которые имеют избыточный вес и страдают ожирением [4, 5]. Для выраженного уменьшения боли в колене необходимо снизить вес тела не менее чем на 10 %, а это чрезвычайно сложная задача для пациента [6, 7].

В настоящее время внимание медицинского сообщества обращено на фармакотерапевтические возможности снижения веса с помощью агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Агонисты ГПП-1 (инкретины) используются при лечении диабета, но также хорошо известны своим влиянием на снижение веса, приблизительно 15 % массы тела

в течение 12–24 месяцев [8, 9]. Есть данные, что лираглутид приводит к потере 6,4 % веса у людей с ожирением или избыточным весом с сопутствующими заболеваниями [10], а семаглутид — к потере 10,9 % веса за 6 месяцев [10]. Помимо метаболических эффектов, агонисты ГПП-1 оказывают кардио- и нейропротекторное действие [8, 9].

Появляются новые доказательства того, что агонисты ГПП-1 могут быть эффективны в улучшении результатов при лечении ОА, который больше не считается заболеванием «износа и разрыва» [2, 3, 11]. Доклинические исследования показали, что при ОА уровень провоспалительных цитокинов увеличивается в хряще, костях и синовиальной оболочке, способствуя прогрессированию заболевания [12–14]. Данные о противовоспалительном действии агонистов ГПП-1 [9] обосновывают разумность назначения этих препаратов при ОА, а учитывая плеiotропность их эффектов, применение ГПП-1 может стать принципиально новым и эффективным методом лечения этого мучительного заболевания. Цель этого обзора — анализ совокупности данных доклинических и клинических исследований влияния ГПП-1 на ОА [15].

МЕТОДЫ И СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

Этот систематический обзор был проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Предпочти-

тельные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов) [16] и зарегистрирован в PROSPERO (CRD42024522782 и CRD42024522787).

Были проанализированы основные электронные базы данных (Ovid Medline, Embase и CINAHL) с момента их создания до 30 ноября 2024 года с использованием терминов и ключевых слов для выявления исследований, изучающих связь между применением агониста ГПП-1 и ОА. Поисковые термины включали «included «GLP-1 agonist» ИЛИ «albiglutide» ИЛИ «dulaglutide» ИЛИ «exenatide» ИЛИ «liraglutide» ИЛИ «lixisenatide» ИЛИ «semaglutide» ИЛИ «tirzepatide» И «arthritis» ИЛИ «arthropathy» ИЛИ «joint disease». Поиски были ограничены английским языком. Все списки литературы включенных статей и обзоров были просмотрены вручную для дальнейшего выявления потенциально релевантных исследований. Были включены доклинические и человеческие исследования: работы на клетках *in vitro* и на животных *in vivo* были классифицированы как «доклинические», а клинические исследования на людях — как «человеческие». Из трех основных электронных баз данных было отобрано 495 исследований.

Для доклинических исследований извлеченные данные включали: авторов, год публикации, дизайн исследования, тип модели артрита, характеристики животных (вид, пол, возраст и вес), количество животных в группе, источник клеток и фенотип, терапию агонистами ГПП-1 (название, дозировка, частота, продолжительность, путь введения), время первого введения препарата, время умерщвления животных, продолжительность наблюдения, показатели исходов и основные выводы. Для исследований на людях извлеченные данные включали: авторов, год публикации, дизайн исследования, популяцию исследования, исходные характеристики участников, тип артрита, вмешательство, показатели исходов и основные выводы.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Семь доклинических исследований оценивали влияние агонистов ГПП-1 на ОА [20–26]. В двух работах использовались как клеточные, так и животные модели [20, 23], в одном — только модель животных [24], а в четырех — только клеточная модель [21, 22, 25, 26] (табл. 1). Все доклинические исследования на животных проводились на молодых здоровых самцах мышей или крыс на стандартном инбредном генетическом фоне дикого типа [20, 23, 24] с моделью ОА, вызванного химическим [23, 24] или хирургическим путем [20]. В качестве клеточных культур использовали хондроциты КС, пораженного ОА [20–23, 25, 26].

Влияние агонистов ГПП-1 на структурные результаты

Потенциальное влияние агонистов ГПП-1 на структурные изменения или процессы, связанные со структурной патологией, оценивалось в шести работах [20–23, 25, 26] (табл. 1). В ходе клеточных исследований на хондроцитах колена человека, мышей или крыс было показано, что агонисты ГПП-1 оказывают структурно защитные эффекты, о чем свидетельствует их способность ослаблять катаболические разрушающие факторы [23, 26], одновременно усиливая анаболические процессы синтеза коллагена II типа и агреккана [20–22, 25, 26] в дозозависимом эффекте [20–23, 25]. Также были отмечены цитопротективные эффекты агонистов ГПП-1, выраженные в уменьшении выраженности апоптоза хондроцитов с улучшением их жизнеспособности [20, 26]. На животных моделях ОА КС у крыс, на фоне лираглутида, уменьшаются эрозии и разрушение хряща, снижается потеря протеогликана, наблюдается более низкий общий балл синовиита [20, 23].

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ ГПП-1 НА ИММУНОМОДУЛЯЦИЮ

Влияние агонистов ГПП-1 на иммуномодуляцию оценивалось в семи исследованиях [21–26] (табл. 1). В шести работах на клетках и одном исследовании на животных было показано, что агонисты ГПП-1 последовательно подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов, так что уровни интерлейкина (ИЛ) — 1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и хемокинов (MCP-1) были значительно снижены в хондроцитах, хрящах или синовиальных тканях, обработанных агонистами ГПП-1, независимо от типа клеток, с дозозависимым эффектом [21–23, 25] (табл. 1). Кроме того, внутриклеточные активные формы кислорода (АФК), действующие как воспалительный медиатор и способствующие деградации суставного внеклеточного матрикса, приводя к разрушению коллагеновой ткани в суставном хряще, последовательно снижались при воздействии агониста ГПП-1 [21, 22, 25].

Влияние агонистов ГПП-1 на боль

Было проведено одно исследование на животных, продемонстрировавшее анальгетический эффект агониста ГПП-1 (лираглутида) при ОА, в котором было показано, что лираглутид уменьшает боль у мышей с ОА, у которых под действием препарата наблюдался более высокий порог отдергивания лапы в ответ на механическую стимуляцию, причем этот показатель зависел от дозы, независимо от продолжительности введения лираглутида (краткосрочное, 10-дневное, или долгосрочное, 14-дневное) [23].

Таблица 1. Влияние агонистов ГПП-1 на структурные изменения, иммуномодуляцию и симптомы в доклинических исследованиях*

Автор	Фенотип клетки/ Животное	Способ введения ГПП-1 и тип ГПП-1	Основные выводы	Дозозависимый эффект	Изменение веса
Структурный эффект					
Клеточные исследования					
Zhang 2024 [26]	Хондроциты коленного сустава крыс (OA)		↓ катаболические факторы (ММП-1, ММП-3, ММП-13, ADAMTS-4 и ADAMTS-5) ↑ Коллаген II ↑ агрекан ↓ апоптоз хондроцитов (каспаза 3)		
Meunier 2022 [23]	Хондроцит коленного сустава мыши (OA)		↓ катаболические факторы и активность в хондрокитах (ММП-3, ММП-13, ГАГ)	Да	
Li 2020 [21]	Хондроциты человека SW1353 (OA)		↓ ПГЕ2 и ЦОГ-2 ↓ Белки, разрушающие ВКМ (ММП-3, ММП-13) ↑ коллаген II типа ↑ агрекан	Да	
Mei 2019 [22]	Хондроциты человека (OA)		↓ Белки, разрушающие ВКМ (ММП-3, ММП-13, ADAMTS-4 и ADAMTS-5) ↑ коллаген типа II ↑ агрекан	Да	
Tong 2019 [25]	Хондроциты коленного сустава человека (OA)		↓ Белки, разрушающие ВКМ (ММП-3, ММП-13, ADAMTS-4 и ADAMTS-5) ↑ коллаген типа II ↑ агрекан	Да	
Chen 2018 [20]	Хондроцит коленного сустава крысы (OA)		↓ белки стресса ЭР (CHOP, каспаза 12, PDI, GRP78) ↓ проапоптотический белок (активированная каспаза 3, Bax) ↑ антиапоптотические белки (Bcl-2) ↑ жизнеспособность хондроцитов ↑ белок ВКМ коллаген II ↓ белок, разрушающий ВКМ (ММП-3)	Да	
Исследования на животных					
Meunier 2022 [23]	Мыши	Внутрисуставной лираглутид	↓ общий балл синовита		Потеря веса
Chen 2018 [20]	Крысы	Лираглутид подкожно	↓ разрушение хряща (более низкие баллы OARSI) ↓ CHOP (белок стресса ЭР)		
Иммуномодулирующий эффект					
Клеточные исследования					
Zhang 2024 [26]	Хондроциты коленного сустава крыс (OA)		↓ провоспалительные цитокины (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α)		
Meunier 2022 [23]	Хондроцит коленного сустава мыши (OA)		↓ провоспалительные цитокины (iNOS, ЦОГ-2, ФНО-α) в хондрокитах	Да	
Li 2020 [21]	Хондроциты человека SW1353 (OA)		↓ провоспалительные цитокины и хемокины (ИЛ-6, ИЛ-8 и MCP-1) ↓ АФК	Да	
Mei 2019 [22]	Хондроциты человека (OA)		↓ АФК ↓ NOX-4 ↓ провоспалительные цитокины (ИЛ-6 и MCP-1)	Да	
Tong 2019 [25]	Хондроциты коленного сустава человека (OA)		↓ провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1β) ↓ АФК	Да	

Автор	Фенотип клетки/ Животное	Способ введения ГПП-1 и тип ГПП-1	Основные выводы	Дозозависимый эффект	Изменение веса
Chen 2018 [20]	Хондроцит коленного сустава крысы (ОА)		↓ активация воспалительных цитокинов, связанных с NF-κB (p-IκBα, p65, ФНО-α, ИЛ-6)		
Исследования на животных					
Que 2019 [24]	Крысы	Лираглутид подкожно	↓ провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β) в хрящевой ткани		Потеря веса
Обезболивающий эффект					
Исследования на животных					
Meunier 2022 [23]	Мыши	Внутрисуставной лираглутид	↓ боль (↑ PWT)	Да	

* Сокращение: ГПП-1: глюкогоноподобный пептид-1, ADAMTS: Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина, SHOR: белок, гомологичный белку, связывающему энхансер CCAAT, ЦОГ-2: циклооксигеназа-2, ВКМ: внеклеточный матрикс, ЭР: эндоплазматический ретикулум, ГАГ: глюкозаминогликаны, GRP78: белок, регулируемый глюкозой, 78 кДа, HMG-1: белок группы 1 с высокой подвижностью, IκBα: ингибитор гена полипептида ядерного фактора каппа в В-клетках альфа, ИЛ: интерлейкин, iNOS: индуцируемая синтаза оксида азота, MMP: матриксные металлопротеиназы, NF-κB: энхансер цепи каппа ядерного фактора активированных В-клеток, NOX-4: никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза-4, ОА: остеоартрит, OARS: Международная категория Общества по исследованию остеоартрита, PDI: протеиндисульфидизомераза, ПГЕ2: простагландин E2, PWT: порог отдергивания лапы, p65: фактор транскрипции p65, RA: ревматоидный артрит, АФК: активные формы кислорода, ФНО: фактор некроза опухоли, MCP-1: моноцитарный хемотаксический белок-1.

Молекулярные механизмы влияния агонистов ГПП-1 на ОА

В пяти исследованиях оценивались основные клеточные и молекулярные механизмы, посредством которых агонисты ГПП-1 модулируют ОА [20–22, 24, 25] (табл. 2). В целом, доклинические исследования показали, что благоприятные эффекты агонистов ГПП-1 при ОА в первую очередь опосредованы ингибированием активации пути NF-κB [21, 22, 25]. Кроме того, были получены данные, которые позволяют предположить, что агонисты ГПП-1 подавляют активацию некоторых клеточных реакций на стресс и воспаление, включая путь митоген-активируемой протеинкиназы р38 (МАПК) [25] и путь белка, связывающего элемент ответа протеинкиназы А (ПКА) / циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) [24], что приводит к последующим противовоспалительным эффектам.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено 4 исследования по оценке эффекта агонистов ГПП-1 при ОА у людей: одно когортное (Shanghai Osteoarthritis Cohort –SOC, Китай) [15]; один постфактумный анализ рандомизированного контролируемого исследования (Дания) [27] и два рандомизированных контролируемых исследования [28, 29], одно из которых было проведено в Дании [28], а другое было многоцентровым и проводилось в 11 странах (исследование эффекта лечения семаглутидом у людей с ожирением — STEP) [29].

Участники постфактумного анализа были набраны из рандомизированного контролируемого исследования для определения эффективности и безопас-

ности лираглутида у пациентов с избыточным весом или ожирением и ОА КС [27]. В каждом из 4 исследований с участием людей было более 100 участников [15, 27–29], при этом наибольшее количество пациентов (n = 1807) было в когортном исследовании SOC. Изучались преимущественно женщины (65–81,6 %), средний возраст которых был в диапазоне от 56 до 60,7 лет [15, 27–29].

В отличие от участников из группы SOC, где все пациенты страдали диабетом, только 10,6 % пациентов из пост-анализа РКИ Bartholdy [27] имели сопутствующий диабет. Хотя процент участников с диабетом не сообщался, из клинических испытаний исключались больные с диабетом 1-го и 2-го типов, принимавшие другие сахароснижающие препараты, помимо метформина [28, 29].

Во всех 4 исследованиях с участием людей оценивалось влияние агонистов ГПП-1 на симптоматический и рентгенологически подтвержденный ОА КС. Хотя в 3 исследованиях диагноз ОА КС ставился на основании критериев Американской коллегии ревматологов [27–29], в когорте SOC диагноз ОА КС ставили ортопеды и/или специалисты по спортивной медицине [15]. Во всех 4 исследованиях диагноз был подтвержден рентгенологически, включая участников с ОА КС 1–3 степени по Келлгрону и Лоуренсу [15, 27–29].

В когорте SOC агонисты ГПП-1 были назначены для лечения диабета, и, что примечательно, исследование исключило участников, которые получали агонисты ГПП-1 менее 2 лет [15]. Напротив, участники в постфактумном анализе были из той же когорты, что и в клиническом исследовании, где агонист

Таблица 2. Молекулярные пути действия агонистов ГПП-1 при остеоартрите в доклинических исследованиях*

Автор	Фенотип клетки/Животное	Основные выводы	Дозозависимый эффект
Клеточные исследования			
Li 2020 [21]	Хондроциты человека SW1353 (OA)	↓ ядерная транслокация p65 ↓ активация NF-κB	Да
Mei 2019 [22]	Хондроциты человека (OA)	↓ активация NF-κB	Да
Tong 2019 [25]	Хондроциты коленного сустава человека (OA)	↓ p-р38 ↓ ядерная транслокация p65 ↓ активация NF-κB	Да
Chen 2018 [20]	Хондроцит коленного сустава крысы	↑ ГПП-1Р в дегенеративных хондроцитах хряща ↑ Сигнализация PI3K/Akt в хондроцитах	Да
Исследования на животных			
Que 2019 [24]	Крысы (OA)	↑ Путь PKA/CREB ↑ ГПП-1Р в хряще	

* Сокращение: CREB: белок, связывающий элемент ответа циклического аденозинмонофосфата, ГПП-1Р: рецептор глюкагонподобного пептида-1, IκBα: ингибитор гена полипептида ядерного фактора легкой каппа в В-клетках альфа, JNK: N-концевые киназы c-Jun, NF-κB: энхансер цепи легкой каппа ядерного фактора активированных В-клеток, OA: остеоартрит, PI3K/Akt: фосфоинозитид-3-киназа, PKA: протеинкиназа A, p-р38 MAPK: фосфорилированная р38 митоген-активируемая протеинкиназа, p65: фактор транскрипции p65, RA: ревматоидный артрит.

Таблица 3. Влияние агонистов ГПП-1 на структурные изменения и симптомы в клинических исследованиях

Автор/Исследование	Тип OA	Основные выводы
Структурный эффект		
Zhu 2023 [15] Когортное исследование	Колено	Пациенты, принимающие агонисты ГПП-1, реже подвергались хирургическому вмешательству на КС (включая тотальное эндопротезирование, однокамерное эндопротезирование, артроскопические процедуры и высокую остеотомию большеберцовой кости) по сравнению с пациентами, не принимающими агонисты ГПП-1, что в основном было обусловлено снижением веса. У пациентов, принимающих агонисты ГПП-1, по данным МРТ, скорость потери хряща в медиальном бедренно-большеберцовом суставе была значительно ниже, чем у пациентов, не принимающих агонисты ГПП-1
Симптоматический эффект		
Bliddal 2024 [29] РКИ	Колено	Семаглутид значительно уменьшил боль, связанную с OA КС, и снизил массу тела, а также был связан с улучшением физической функции по сравнению с плацебо в течение 68 недель
Zhu 2023 [15] Когортное исследование	Колено	У пациентов, принимающих агонисты ГПП-1, наблюдались более низкие общие показатели по шкале WOMAC и шкале боли, а также им требовалось меньше внутрисуставных инъекций стероидов по сравнению с пациентами, не принимающими агонисты ГПП-1
Bartholdy 2022 [27] Пост-анализ РКИ	Колено	У группы, принимавшей агонисты ГПП-1, средний балл функции KOOS улучшился по сравнению с группой, принимавшей плацебо, однако различий между группами по изменению физической активности за 1 год не наблюдалось
Gudbergson 2021 [28] РКИ	Колено	Лираглутид не оказал никакого влияния на боль в колене (различий между группами по шкале KOOS по шкале боли не наблюдалось), несмотря на большую потерю веса в группе лечения по сравнению с группой плацебо

Сокращение: ГПП-1: глюкагоноподобный пептид-1, KOOS: Оценка исходов травмы колена и остеоартрита, OA КС: остеоартрит коленного сустава, МРТ: Магнитно-резонансная томография, РКИ: Рандомизированное контролируемое исследование, WOMAC: Индекс остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера.

ГПП-1 (лираглутид) использовался для оценки его влияния на массу тела и боль у пациентов с ОА КС, которые имели избыточный вес или ожирение. Важно отметить, что в этом клиническом исследовании все участники прошли 8-недельный подготовительный период с интенсивным диетическим вмешательством для достижения минимальной потери веса 5 % массы тела [28]. Многоцентровое РКИ оценивало семаглутид у лиц с ожирением и остеоартритом коленного сустава [29].

В когорте SOC первичным критерием эффективности была частота любых хирургических вмешательств на КС в течение 6-летнего периода [15]. Вторичные результаты этого когортного исследования SOC включали использование анальгетиков, число внутрисуставных инъекций, индекс ОА Университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC), а также данные MPT об изменении толщины хряща медиального бедренно-большеберцового сустава. Основным результатом анализа по Bartholdy было изменение физической активности (мин/день) через 1 год, оцениваемое с помощью акселерометра. Физическая функция определялась по валидированному опроснику и Шкале исходов травмы колена и остеоартрита (KOOS), на исходном уровне и в конце исследования [27]. Напротив, Gudbergesen в своем клиническом исследовании оценивал изменения массы тела и подшкалу боли KOOS с 0 по 52 неделю как сопутствующие первичные результаты [28]. Основным результатом многоцентрового РКИ (STEP 9) было процентное изменение массы тела и изменение оценки боли WOMAC от исходного уровня до 68 недель, с оценкой физической функции в качестве вторичного результата. Ни одно исследование на людях не оценивало иммуномодулирующее действие агонистов ГПП-1 при ОА.

Влияние агонистов ГПП-1 на структурные результаты

В когортном исследовании SOC оценивалось влияние агонистов ГПП-1 на структурную прогрессию (табл. 3) [15]. Помимо значительно более низких показателей скорости потери хряща медиального бедренно-большеберцового сустава по данным MPT, на фоне применения агонистов ГПП-1 продемонстрировано снижение частоты хирургических операций на колене (1,7 % vs 5,9 %, $p = 0,014$), в основном за счет снижения веса (снижение на 32,1 %) [15], по сравнению с лицами, не использующими агонисты.

Влияние агонистов ГПП-1 на симптомы

Все 4 исследования на людях оценивали симптоматическое действие агонистов ГПП-1 на ОА [15, 27–29], преимущественно на их анальгезирующее

действие [15, 28, 29]. Исследование SOC показало, что у пациентов, применяющих агонисты ГПП-1, более низкие общие баллы по шкале WOMAC и боли (разница между группами 3,37 по шкале WOMAC от 0 до 100, $p = 0,007$), поэтому им требовалось меньшее количество внутрисуставных инъекций стероидов по сравнению с больными, не использующими агонисты ГПП-1. Полученные результаты показали численное, но не статистически значимое снижение применения анальгетиков [15]. РКИ с лираглутидом не оказал значимого эффекта на боль в колене, оцененную по шкале боли KOOS, несмотря на большую потерю веса на 3,9 кг в группе лечения по сравнению с группой плацебо [28]. В постфактумном анализе, несмотря на лучший результат по массе тела, где участники в группе лираглутида потеряли на 4,1 кг больше, чем в группе плацебо, и был продемонстрирован рост среднего показателя функции KOOS, лираглутид не вызвал изменений физической активности у пациентов с ОА КС в течение 12 месяцев [27]. В отличие от работы с лираглутидом, исследование STEP 9 показало, что семаглутид, по сравнению с плацебо, привел к снижению боли на 14,1 % ($p < 0,001$) у больных с ОА КС от умеренной до тяжелой степени [29]. По сравнению с плацебо, у пациентов, принимавших семаглутид, также наблюдалось значительное снижение массы тела на 10,5 %, а также улучшение физической функции в течение 68 недель [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты доклинических исследований на клеточных моделях и животных показали, что агонисты ГПП-1 оказывают хондропротективное и иммуномодулирующее действие при ОА с дозозависимым эффектом, что обусловлено, в первую очередь, ингибированием активации NF-κB. Исследования с участием людей также подтвердили потенциальный анальгетический эффект агонистов ГПП-1 при ОА. Применение агонистов ГПП-1 при ожирении относительно новое направление в терапии, опыт их применения на сегодняшний день менее 10 лет. Но на основании уже имеющихся данных, можно с уверенностью утверждать, что агонисты ГПП-1 обладают ценным терапевтическим потенциалом для лечения ОА.



Литература

1. Steinmetz J. D., Culbreth G. T., Haile L. M., Rafferty Q., Lo J., Fukutaki K. G., et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023;5: e508 – e522
2. Mahmoudian A., Lohmander L. S., Mobasheri A., Englund M., Luyten F. P. Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee – time for action. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021;17:621–632
3. Sharma L. Osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med*. 2021;384:51–59
4. Brophy R. H., Fillingim Y. A. AAOS clinical practice guideline summary: management of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty), third edition. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2022;30: e721 – e729

Комментарий главного редактора

Ожирение в настоящее время является главным изменяемым фактором риска для развития остеоартрита коленного сустава (ОА КС). Избыточный вес увеличивает механическую нагрузку на коленные суставы в 4–5 раз, при этом доказано, что каждый 1 % снижения массы тела улучшает функцию при ОА КС на 2 %. Исследование STEP 9 убедительно доказало преимущество семаглутида 2,4 мг по сравнению с плацебо в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышенной физической активности у пациентов с ожирением и ОА КС в изменении массы тела и снижении болевого синдрома, связанного с ОА КС, от исходного уровня к 68-й неделе. У больных с ожирением и ОА КС было показано не только клинически значимое снижение болевого синдрома на 42 балла, но также и улучшение функционального состояния за счет снижения скованности и боли, что позволило значимо снизить потребление приема обезболивающих препаратов и улучшить мобильность, повседневную активность и общее качество жизни пациентов.

Семаглутид (2,4 мг) может быть отнесен к препаратам первой линии в терапии ожирения за счет не только выраженного снижения массы тела, преимущественно за счет висцеральной жировой ткани, но и длительного удержания достигнутого результата, снижения системного воспаления и восстановления метаболического здоровья.

Современные тенденции требуют обращать пристальное внимание при выборе препаратов не только на действующее вещество, но и на вспомогательные вещества — консерванты, используемые в инъекционных формах. В настоящее время стабилизация лекарственных средств фенолом или парабенами является устаревшей фармацевтической технологией.

Препарат Велгия® Эко (семаглутид 2,4 мг, ПРОМОМЕД) не содержит консервантов: только семаглутид и буферный раствор, выпускается в однодозовых одноразовых автоинжекторах, интуитивно-понятных и удобных для использования, что помогает не только снизить риски аллергических реакций, но и сделать терапию еще более удобной и безопасной.

- Kolasinski S. L., Neogi T., Hochberg M. C., Oatis C., Guyatt G., Block J., et al. 2019 American College of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* 2020;72:149–162
- Messier S. P., Resnik A. E., Beavers D. P., Mihalko S. L., Miller G. D., Nicklas B. J., et al. Intentional weight loss in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: is more better? *Arthritis Care Res.* 2018;70:1569–1575
- Daugaard C. L., Hangaard S., Bartels E. M., Gudbergensen H., Christensen R., Bliddal H., et al. The effects of weight loss on imaging outcomes in osteoarthritis of the hip or knee in people who are overweight or obese: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28:10–21
- Lincoff A. M., Brown-Frandsen K., Colhoun H. M., Deanfield J., Emerson S. S., Esbjerg S., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2023;389:2221–2232
- Zhao X., Wang M., Wen Z., Lu Z., Cui L., Fu C., et al. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front. Endocrinol.* 2021;12
- Rubino D. M., Greenway F. L., Khalid U., O'Neil P. M., Rosenstock J., Sørrig R., et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327:138–150
- Monira Hussain S., Wang Y., Cicuttini F. M., Simpson J. A., Giles G. G., Graves S., et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014;43:429–436
- Li H., Ding X., Terkeltaub R., Lin H., Zhang Y., Zhou B., et al. Exploration of metformin as novel therapy for osteoarthritis: preventing cartilage degeneration and reducing pain behavior. *Arthritis Res. Ther.* 2020;22:34
- Li J., Zhang B., Liu W. X., Lu K., Pan H., Wang T., et al. Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signalling. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:635–645
- Lim Y. Z., Wang Y., Estee M., Abidi J., Udaya Kumar M., Hussain S. M., et al. Metformin as a potential disease-modifying drug in osteoarthritis: a systematic review of pre-clinical and human studies. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30:1434–1442
- Zhu H., Zhou L., Wang Q., Cai Q., Yang F., Jin H., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2023;82:1218–1226
- Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C., Mulrow C. D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372
- Sterne J. A. C., Savović J., Page M. J., Elbers R. G., Blencowe N. S., Boutron I., et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366
- Sterne J. A., Hernán M. A., Reeves B. C., Savović J., Berkman N. D., Viswanathan M., et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355
- Hooijmans C. R., Rovers M. M., de Vries R. B., Leenaars M., Ritskes-Hoitinga M., Langendam M. W. SYRCL: a risk of bias tool for animal studies. *BMC Med. Res. Methodol.* 2014;14:43
- Chen J., Xie J. J., Shi K. S., Gu Y. T., Wu C. C., Xuan J., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and the progression of osteoarthritis in rat. *Cell Death Dis.* 2018;9:212
- Li H., Chen J., Li B., Fang X. The protective effects of dulaglutide against advanced glycation end products (AGEs) – induced degradation of type II collagen and aggrecan in human SW1353 chondrocytes. *Chem. Biol. Interact.* 2020;322
- Mei J., Sun J., Wu J., Zheng X. Liraglutide suppresses TNF-alpha-induced degradation of extracellular matrix in human chondrocytes: a therapeutic implication in osteoarthritis. *Am. J. Tourism Res.* 2019;11 (8):4800–4808
- Meurot C., Martin C., Sudre L., Breton J., Bougault C., Rattenbach R., et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. *Sci. Rep.* 2022;12:1567
- Que Q., Guo X., Zhan L., Chen S., Zhang Z., Ni X., et al. The GLP-1 agonist, liraglutide, ameliorates inflammation through the activation of the PKA/CREB pathway in a rat model of knee osteoarthritis. *J. Inflamm.* 2019;16:13
- Tong C., Liang H., Liu X., Yuan B., Xue B., Tong Z., et al. The protective effects of exenatide against AGEs-induced articular matrix degradation in human primary chondrocytes. *Am. J. Tourism Res.* 2019;11 (4):2081–2089
- Zhang X., Jiang J., Xu J., Chen J., Gu Y., Wu G. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, ameliorates inflammation and apoptosis via inhibition of receptor for advanced glycation end products signaling in AGEs induced chondrocytes. *BMC Musculoskel. Disord.* 2024;25:601
- Bartholdy C., Overgaard A., Gudbergensen H., Bliddal H., Kristensen L. E., Henriksen M. Changes in physical activity during a one-year weight loss trial with liraglutide vs placebo in participants with knee osteoarthritis: secondary analyses of a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartil.* 2022;4
- Gudbergensen H., Overgaard A., Henriksen M., Waehrens E. E., Bliddal H., Christensen R., et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021;113:314–323
- Bliddal H., Bays H., Czernichow S., Uddén Hemmingsen J., Hjelmæth J., Hoffmann Morville T., et al. Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 2024;391:1573–1583