

В журнале The Lancet Diabetes & Endocrinology опубликованы результаты клинического исследования VENTURE (фаза 3) посвященного применению сетмеланотида у пациентов в возрасте 2–5 лет с редкими формами ожирения, ассоциированными с нарушениями пути MC4R.

Дайджест эндокринологии

Сетмеланотид у детей 2-5 лет



Применение сетмеланотида у пациентов в возрасте 2–5 лет с редкими формами ожирения, ассоциированными с нарушениями пути MC4R.

Сетмеланотид — это агонист меланокортинового рецептора 4-го типа (MC4R), который является ключевым элементом пути лептин-меланокортин в гипоталамусе, регулирующего чувство сытости, голода и энергетический обмен. Препарат имитирует

действие эндогенного α -МСГ (альфа-меланоцит-стимулирующего гормона), активируя MC4R, что приводит к снижению потребления пищи и увеличению расхода энергии. В настоящее время он одобрен для лечения ожирения, связанного с нарушением работы генов *POMC*, *PCSK1*, *LEPR* и синдромом Барде-Бидля, у пациентов в возрасте 6 лет и старше.

Участниками данного исследования были пациенты с тремя редкими генетическими формами ожирения, связанными с нарушением работы пути MC4R:

- Дефицит POMC (проопиомеланокортина). Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене *POMC*. Дефицит POMC, предшественника α -МСГ и других гормонов, приводит к отсутствию активации MC4R в гипоталамусе. Это вызывает тяжелую гиперфагию с раннего детства и быстро прогрессирующее ожирение. Часто сопровождается вторичной надпочечниковой недостаточностью надпочечников и рыжим цветом волос.
- Дефицит рецептора лептина (*LEPR*) – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене рецептора лептина (*LEPR*). Нефункциональный рецептор лептина делает организм нечувствительным к лептину - гормону, который сигнализирует гипоталамусу о достаточности энергетических запасов. Это приводит к постоянному ощущению голода, снижению расхода энергии и тяжелому раннему ожирению.
- Синдром Барде-Бидля (BBS) – это мультисистемное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с дисфункцией первичных ресничек в клетках (силиопатия). Мутации в генах BBS нарушают множество клеточных процессов, включая трафик рецепторов (в том числе *LEPR*) в нейронах гипоталамуса. Это косвенно нарушает лептин-меланокортиновый сигналинг, приводя к гиперфагии и ожирению. Помимо этого, для заболевания характерны дистрофия сетчатки, полидактилия, тяжелая почечная патология, когнитивные нарушения.

Общее для всех этих заболеваний: патология сосредоточена в MC4R-пути, что объясняет эффективность терапии сетмеланотидом, который "обходит" блок и напрямую активирует рецептор.

Теперь вернемся к опубликованному **исследованию VENTURE**.

В исследование вошли 12 пациентов в возрасте 2–5 лет с дефицитом POMC или *LEPR* (7 пациентов) или синдромом Барде-Бидля (BBS) (5 пациентов). Все случаи были

генетически подтверждены. Средний возраст составил 3,6 года. Критериями включения были ИМТ $\geq$ 97-го перцентиля, иперфагия, масса тела $\geq$ 15 кг. Участникам проводилось подкожное введение сетмеланотида 1 раз в день в течение 52 недель.

Результаты исследования

Первичные конечные точки:

- 83% (10 из 12) пациентов достигли снижения SDS ИМТ $\geq$ 0,2.
- Среднее изменение ИМТ через 52 недели: -18% (в целом), -26% в группе POMC/LEPR, -10% в группе BBS.

Вторичные конечные точки:

- Снижение SDS ИМТ (ВОЗ): в среднем -3,4.
- Снижение % от 95-го перцентиля ИМТ: -32,5%.
- 91% опекунов отметили снижение голода у пациентов.
- Снизилась нагрузка на опекунов

Безопасность:

- Все нежелательные явления были легкой или средней степени тяжести.
- Наиболее частые: гиперпигментация кожи (75%), рвота (58%), назофарингит (42%), инфекции верхних дыхательных путей, реакции в месте инъекции.
- Не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, прекращений лечения или смертей.
- Не выявлено негативного влияния на линейный рост или нейрокогнитивное развитие.

Выводы

1. Сетмеланотид продемонстрировал эффективность у детей 2–5 лет с редкими формами ожирения, ассоциированными с путем MC4R:
2. Профиль безопасности соответствует данным у пациентов старше 6 лет
3. Раннее назначение сетмеланотида может изменить естественное течение заболевания, предотвращая прогрессирование ожирения и развитие коморбидных состояний.
4. Это первое исследование фармакотерапии ожирения у детей младше 6 лет с целевым механизмом действия, которое подтверждает, что

патогенетическая терапия эффективна даже в самой младшей возрастной группе.

Источник: Setmelanotide in patients aged 2–5 years with rare MC4R pathway-associated obesity (VENTURE): a 1 year, open-label, multicenter, phase 3 trial *Argente, Jesús et al. The Lancet Diabetes & Endocrinology, Volume 13, Issue 1, 29 - 37*

Ссылка:

[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(24\)00273-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(24)00273-0/abstract) (к полной версии статьи на момент публикации заметки доступ закрыт)