

Практическое применение семаглутида: от доказательных исследований к экспертным решениям

В.В. Салухов^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, Г.Р. Галстян², Ю.Ш. Халимов³, И.Г. Бакулин⁴, Д.В. Черкашин¹, Ф.Е. Шадричев^{3,5}, Н.А. Сухоцкая⁶

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁵ Городской консультативно-диагностический центр №1; 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10д

⁶ «Герофарм»; 191119, Россия, Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

Резюме

Быстрый прогресс в разработке высокоэффективных еженедельных инкретиновых препаратов представляет все более широкие возможности комплексной коррекции кардиометаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и/или ожирением. Настоящая статья нацелена на обобщение существующих исследований, подтверждающих эффективность и безопасность одного из самых назначаемых препаратов из класса агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 – еженедельного семаглутида. Помимо изложения основных результатов рандомизированных клинических исследований с семаглутидом, особый акцент сделан на тех экспериментальных и клинических работах, которые касаются эффективности препарата в обычных условиях и в особые периоды жизнедеятельности пациента с сахарным диабетом 2-го типа и/или ожирением, таких как операционные и эндоскопические вмешательства, бариатрическая хирургия, интервальное голодание и религиозные пищевые ограничения. На основании этой доказательной базы и собственного клинического опыта междисциплинарным авторским коллективом предложены практические подходы к коррекции сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при комбинации с семаглутидом и переключению на другую терапию. Также сформулированы практические рекомендации по применению препарата у пациентов с ожирением в фазе активного снижения массы тела и фазе ее удержания. Представлены ключевые соображения в поддержку длительной терапии ожирения, однако приведены и схемы пробной деэскалации терапии для пациентов, которые в процессе достижения целевых показателей массы тела успешно модифицировали свой образ жизни. Отдельно рассмотрены причины и механизмы развития наиболее распространенных нежелательных явлений, возникающих на фоне применения семаглутида, представляющих собой потенциальный барьер для его использования. Изложены наиболее эффективные меры по их профилактике и коррекции, которые позволят реализовать терапевтический потенциал еженедельного семаглутида и, таким образом, улучшить исходы пациентов в долгосрочном управлении ожирением и сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, семаглутид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, периоперационный период, бариатрическая хирургия, клиническая практика

Для цитирования: Салухов ВВ, Галстян ГР, Халимов ЮШ, Бакулин ИГ, Черкашин ДВ, Шадричев ФЕ, Сухоцкая НА.

Практическое применение семаглутида: от доказательных исследований к экспертным решениям. *Медицинский совет.* 2025;19(6):14–29. <https://doi.org/10.21518/ms2025-185>.

Конфликт интересов: Н.А. Сухоцкая является сотрудником «Герофарм». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Practical application of semaglutide: From evidence-based research to expert decisions

Vladimir V. Salukhov^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, Gagik R. Galstyan², Iurii Sh. Khalimov³, Igor G. Bakulin⁴, Dmitriy V. Cherkashin¹, Fedor E. Shadrichiev^{3,5}, Nina A. Sukhotskaia⁶

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

⁵ City Consultative Diagnostic Center No. 1; 10d, Sikeyros St., St Petersburg, 194354, Russia

⁶ Geropharm; 9, Zvenigorodskaya St., St Petersburg, 191119, Russia

Abstract

The rapid progress in the development of highly effective weekly incretin-based medications offers increasingly broad opportunities for comprehensive correction of cardiometabolic disorders in patients with type 2 diabetes and/or obesity. This article aims to summarize existing research that confirms the efficacy and safety of one of the most prescribed medications from the class of glucagon-like peptide-1 receptor agonists – weekly semaglutide. In addition to presenting the main results of randomized clinical trials involving semaglutide, special emphasis is placed on experimental and clinical studies related to the drug's effectiveness in real-world conditions and during specific life periods for patients with type 2 diabetes and/or obesity, such as surgical and endoscopic interventions, bariatric surgery, intermittent fasting, and religious dietary restrictions. Based on this evidence base and their own clinical experience, the interdisciplinary author team proposes practical approaches to adjusting hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes when combined with semaglutide and switching to other therapies. Practical recommendations for the use of the drug in patients with obesity during the active weight loss phase and the weight maintenance phase are also formulated. Key considerations supporting long-term obesity treatment are presented; however, trial de-escalation therapy schemes are also provided for patients who have successfully modified their lifestyle while achieving target weight outcomes. The reasons and mechanisms behind the most common adverse events associated with semaglutide use, which represent a potential barrier to its utilization, are separately discussed. The most effective measures for their prevention and correction are outlined, which will enable the realization of the therapeutic potential of weekly semaglutide and thus improve patient outcomes in the long-term management of obesity and type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes, obesity, semaglutide, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, adverse gastrointestinal events, perioperative period, bariatric surgery, clinical practice

For citation: Salukhov VV, Galstyan GR, Khalimov IuSh, Bakulin IG, Cherkashin DV, Shadrachev FE, Sukhotskaya NA. Practical application of semaglutide: From evidence-based research to expert decisions. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):14–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-185>.

Conflict of interest: Nina A. Sukhotskaia is an employee of Geropharm. The remaining authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД2) являются взаимосвязанными хроническими заболеваниями, представляющими собой глобальную проблему общественного здравоохранения [1].

Успешное лечение ожирения требует признания того факта, что это системное заболевание со сложным патогенезом, возникающее при сочетанном действии генетических, метаболических, нейроэндокринных, поведенческих, социокультурных и экологических факторов. При этом ожирение сегодня определяется как наиболее важный фактор риска развития и прогрессирования СД2 у пациентов во всех возрастных группах, поэтому значимое снижение массы тела не только окажет позитивное влияние на течение СД2, но и позволит существенно снизить количество новых случаев дисгликемии [2].

Учитывая гетерогенный характер ожирения, маловероятно, что одно вмешательство поможет справиться со всеми случаями ожирения, и поэтому программы лечения должны быть персонализированными и мультимодальными. В то же время модификация образа жизни (МОЖ) в виде здорового питания и регулярной физической активности, которое является краеугольным камнем управления метаболическим здоровьем, в большинстве случаев демонстрирует ограниченный потенциал в достижении и удержании целевых показателей массы тела. Актуальная для многих пациентов проблема удержания достигнутого результата создает предпосылки для формирования феномена «вариабельности массы тела», являющегося значимым фактором кардиоваскулярного риска, что требует минимизации числа неудачных попыток коррекции веса [3].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) во многом ознакомили начало новой

эры управления прогнозом пациентов и их кардиометаболическими рисками, включая мощное сахароснижающее и вес-редуцирующее влияние. «Физиологичность» их механизма действия обусловлена способностью имитировать действие эндогенного ГПП-1 через активацию широко представленных рецепторов этого гормона (в т.ч. в головном мозге, поджелудочной железе, желудке, сердце, почках и жировой ткани) с реализацией целого ряда изменений в нейрогормональной системе, регулирующей секрецию инсулина и глюкагона, аппетит, потребление пищи, обмен веществ и энергетический баланс, направленных на снижение массы и объема жировой ткани [4]. При этом нативный ГПП-1 человека, производимый в ответ на поступление питательных веществ энтероэндокринными L-клетками в тонком и толстом отделе кишечника, имеет очень короткий период полураспада, поскольку через 1–2 мин инактивируется ферментом дипептидилпептидазой-4 после попадания в кровоток и выводится через почки. Для придания устойчивости к ферментативной деградации при создании препаратов класса арГПП-1 потребовалось произвести структурные модификации молекул через удаление аминокислот или добавление цепей жирных кислот [2].

Изначально арГПП-1 были разработаны для лечения СД2, и первый представитель класса, эксенатид, был зарегистрирован с этим показанием в 2005 г. Уже в 2015 г. американский регулятор FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрил такое показание для лираглутида 3,0 мг как лечение ожирения, а затем в 2021 г. данное показание было одобрено и для семаглутида 2,4 мг пролонгированного действия (в 2017 г. семаглутид был зарегистрирован для лечения СД2 в дозе 1,0 мг) [5]. Семаглутид 2,4 мг – высокомолекулярный аналог ГПП-1 длительного

действия в программе клинических испытаний III фазы STEP у пациентов с ожирением и СД2 или без него в качестве дополнения к интенсивной поведенческой терапии в сочетании с низкокалорийным питанием, в т. ч. при оценке возможностей длительного клинического применения в широкой выборке лиц различных рас и этнических групп – продемонстрировал высокую эффективность, безопасность и приемлемый профиль переносимости [6].

Так, в исследованиях STEP 1, 3, 4 и 8 применение семаглутида в дозе 2,4 мг приводило к средней потере массы тела на 14,9–17,4% к 68-й нед. у лиц с избыточным весом или ожирением без СД2; при этом 69–79% участников достигли $\geq 10\%$ снижения массы тела (против 12–27% в группе плацебо) и 51–64% $\geq 15\%$ потери веса от исходного (против 5–13% в группе плацебо). В более длительном исследовании STEP 5 к 104-й нед. использования семаглутида 2,4 мг/нед средняя потеря массы тела составила 15,2% против 2,6% в группе плацебо. И лишь в исследовании STEP 2 (у лиц с избыточной массой тела или ожирением и СД2) к 68-й нед. масса тела снижалась на 9,6% от исходной против 3,4% в группе плацебо [7].

Основываясь на существенной потере веса, наблюдаемой в клинических испытаниях, семаглутид 2,4 мг в качестве дополнения к модификации образа жизни был отнесен к препаратам «второго поколения» для снижения веса как лекарственное средство, вызывающее у большинства потерю веса более чем на 10% от исходного [8]. Состоявшиеся исследования и продемонстрированная эффективность и безопасность семаглутида 2,4 мг позволили сформулировать показания для лечения этим препаратом пациентов без СД2: ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м² при наличии по крайней мере одной из форм патологии, ассоциированной с ожирением (предиабет или СД2, артериальная гипертензия, дислипидемия, обструктивное апноэ во сне или сердечно-сосудистые заболевания).

Важно отметить, что состоявшиеся исследования продемонстрировали благотворное влияние семаглутида на гликемические, кардиометаболические показатели и качество жизни пациентов. Препарат снижал уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы натощак в клинических исследованиях у пациентов с СД2 и без него, а также уменьшал распространенность и новые случаи предиабета и СД2 по сравнению с плацебо. При применении семаглутида 2,4 мг выявлено снижение систолического и диастолического артериального давления с улучшением уровня липидов и маркеров системного воспаления в крови.

Но главным результатом исследований еженедельного семаглутида 1,0 и 2,4 мг стало выявление положительного влияния семаглутида на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД2 (исследование SUSTAIN-6) и у лиц с ожирением без СД2 (исследование SELECT) [9, 10]. Последнее имеет особенное значение, поскольку является первым исследованием лекарственного средства для лечения ожирения, которое показало снижение частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) у лиц высокого сердечно-сосудистого риска. Так, у более чем 17 500 человек с ИМТ ≥ 27 кг/м² с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями

применение семаглутида привело к снижению на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ от 0,72 до 0,90; $p < 0,001$) частоты достижения первичной комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатальных инфаркта миокарда или инсульта в среднем за 40 мес. наблюдения [10].

Выявленные побочные эффекты терапии арГПП-1, отмеченные в клинических испытаниях, в основном относятся к желудочно-кишечному тракту и в целом не оказывали существенного влияния на приверженность к лечению. Наиболее распространенной является тошнота (42% против 16% в группах плацебо) с тенденцией к нарастанию частоты данного симптома при увеличении дозы, с последующим снижением частоты вскоре после повышения дозы семаглутида. Также нередко возникают диарея (26%), рвота (21%), запор (22%), боль в животе (8%) и диспепсия (10%), при этом большинство (98,1%) нежелательных явлений были легкой или умеренной выраженности и не приводили к прекращению лечения [11].

С учетом существенного повышения доступности еженедельного семаглутида для российских пациентов в настоящей статье будут предложены практические рекомендации применения этого препарата (пероральный семаглутид в статье не рассматривается) в когортах пациентов с избыточной массой тела/ожирением и/или СД2 с учетом как имеющихся результатов исследований и международных рекомендаций, так и – при их отсутствии – на основе экспертной позиции авторов.

КОРРЕКЦИЯ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД2 ПРИ ИНИЦИАЦИИ ТЕРАПИИ СЕМАГЛУТИДОМ

Комбинация с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), имеющими низкий потенциал развития гипогликемий

Семаглутид у пациентов с СД2 возможно комбинировать с метформином и большинством других пероральных средств. Исключением являются ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4), которые не следует сочетать с семаглутидом, поскольку в исследованиях при их комбинации не отмечено аддитивного сахароснижающего действия [12]. Назначение семаглутида в комбинации с ПССП, которые обладают низким риском развития гипогликемий (метформин, ингибитор НГЛТ-2, пиоглитазон), не требует коррекции их дозы.

В нескольких исследованиях, в которых оценивалось совместное применение арГПП-1 с ингибиторами НГЛТ-2 у лиц с СД2, было отмечено улучшение контроля гликемии, однако весьма противоречивыми остаются данные, касающиеся дополнительной пользы использования этой комбинации для снижения риска сердечно-сосудистых и почечных исходов [13]. Так, в исследовании кардиоваскулярной безопасности эфпегленатида часть участников принимала иНГЛТ-2 исходно (15% от общей выборки), но частота достижения конечной комбинированной точки МАСЕ не отличалась по сравнению с теми, кто не принимал ингибиторы НГЛТ-2 [14]. С другой стороны, имеется

немало наблюдательных исследований, которые доказывают дополнительные кардио- и нефропротективные преимущества такой комбинации, что, очевидно, требует дальнейших исследований [15]. В соответствии с современными международными и отечественными рекомендациями у пациентов с АССЗ и/или заболеванием почек при приеме одного из упомянутых классов препаратов может быть рассмотрена комбинированная терапия ар-ГПП-1 и иНГЛТ-2 в случае, если не достигаются гликемические цели [16, 17].

Комбинация с инсулином или препаратами сульфонилмочевины

Семаглутид возможно применять совместно с инсулином или сульфонилмочевинной, однако при этом существенно возрастает риск гипогликемии. Это может потребовать упреждающего снижения суточной дозы инсулина/препарата сульфонилмочевины в зависимости от уровня исходного HbA1c и гликемического профиля, которые необходимо оценить непосредственно перед назначением семаглутида.

Исходя из данных литературы и клинического опыта, авторы считают необходимым рассмотреть при старте терапии семаглутидом 0,25 мг при HbA1c < 7% снижение суточной дозы базального инсулина на 20%, при HbA1c 7–8% – снижение на 10–20%, а при HbA1c > 8% сохранить прежние дозы базального инсулина (если же при

HbA1c > 8% у пациента отмечается высокая вариабельность гликемии и частые эпизоды гипогликемии, следует снизить дозу базального инсулина на 10%). При базис-болюсной схеме инсулинотерапии старт приема семаглутида 0,25 предусматривает аналогичную коррекцию суточной дозы базального инсулина с одновременной коррекцией болюсного по следующему алгоритму: при HbA1c < 7% снизить болюсный инсулин на 50%, при HbA1c 7–8% на 25%, при HbA1c > 8% изменение дозы инсулина не требуется (однако если при HbA1c > 8% имеются указания о высокой вариабельности гликемии и частых подтвержденных гипогликемиях – предусмотреть снижение болюсного инсулина на 25%) [18].

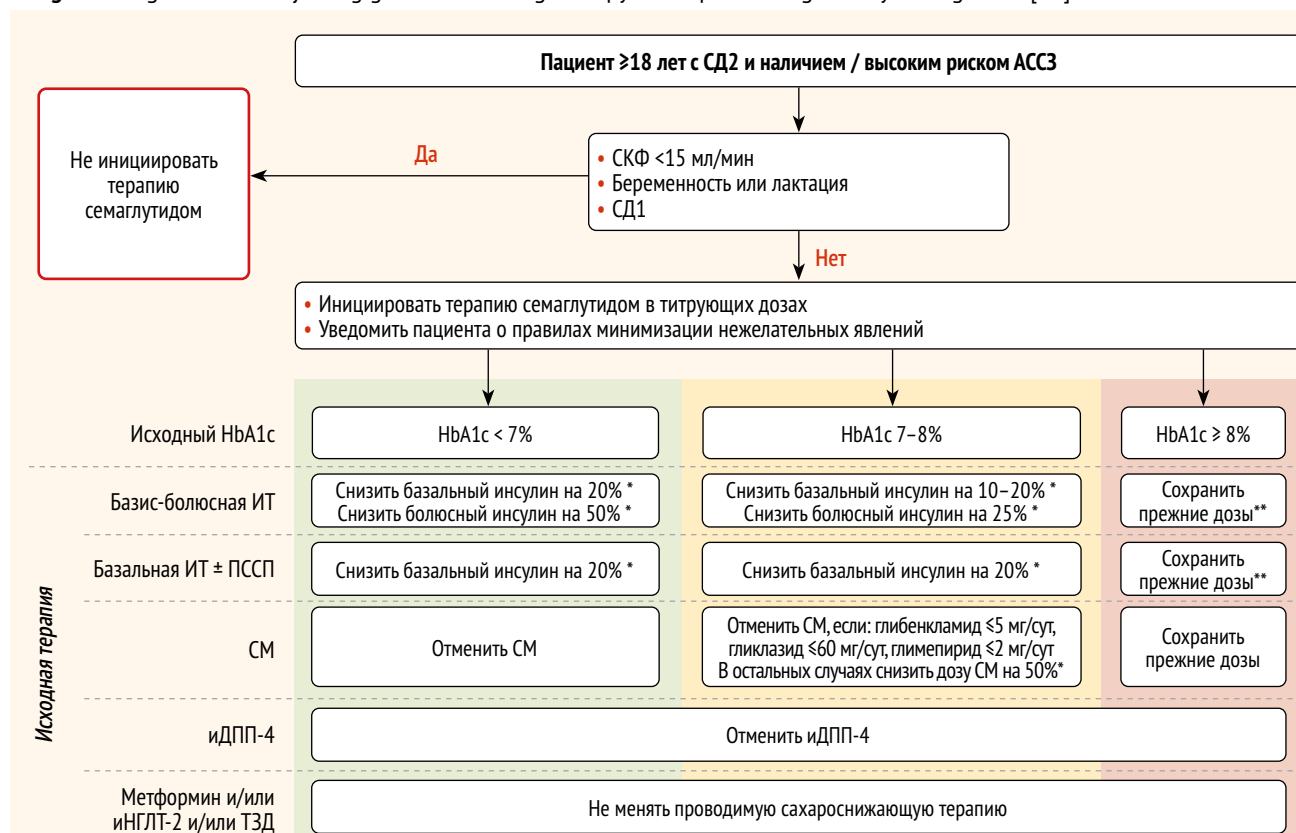
Аналогичным образом необходимо скорректировать дозу препарата сульфонилмочевины вплоть до отмены, исходя из его сахароснижающего потенциала и значения HbA1c (рис. 1).

Комментарий: клинические наблюдения показывают, что для большинства пациентов с плохим гликемическим контролем добавление арГПП-1 не требует снижения суточной дозы инсулина или сульфонилмочевины, хотя все пациенты должны быть проинформированы о возможности гипогликемии и тактике снижения дозы этих препаратов.

Подобный алгоритм снижения суточных доз инсулина или сульфонилмочевины необходимо повторять при каждом шаге титрации семаглутида в зависимости от показателей гликемии.

● **Рисунок 1.** Алгоритм коррекции сахароснижающей терапии при назначении семаглутида [19]

● **Figure 1.** Algorithm for adjusting glucose-lowering therapy when prescribing weekly semaglutide [19]



* Повторить под контролем гликемии при следующем шаге титрации

** При высокой вариабельности гликемии может потребоваться коррекция дозы инсулина

Комментарий: авторы рекомендуют с учетом недостаточного времени для корректной оценки HbA1c в условиях ежемесячной титрации семаглутида пользоваться расчетным методом его оценки на базе показателей суточного гликемического профиля¹.

«Переключение» между агонистами рецепторов ГПП-1, коагонистами рецепторов ГИП/ГПП-1

Сегодня отсутствует консенсус по поводу показаний и рекомендаций по переключению между различными представителями агонистов рецепторов ГПП-1 и коагонистом рецепторов ГИП/ГПП-1. Однако клинический опыт показывает, что подобное переключение может потребоваться по таким причинам, как доступность препарата, приверженность, стоимость, частота НЯ/переносимость, эффективность и предпочтения пациента [19]. Перед переходом с одного препарата на другой крайне важно проанализировать причину неудовлетворенности и только после попытки ее устранения, исходя из дозы препарата и продолжительности приема терапии, а также опыта пациента в отношении побочных эффектов, можно рассмотреть тактику «переключения».

Комментарий: авторы на основании литературы и собственного клинического опыта предлагают реализовать следующий алгоритм переключения, который учитывает переносимость исходного препарата:

А. При хорошей переносимости рекомендуется переключение на другой препарат в эквивалентной дозе по сахароснижающему эффекту, что позволит обеспечить плавный переход с сохранением желаемого терапевтического эффекта (табл. 1).

Б. При побочных эффектах со стороны ЖКТ рекомендуется использование всех мер для их смягчения с пошаговым снижением дозы препарата, что нередко позволяет нивелировать нежелательные явления. Сниженная доза с хорошей переносимостью в случае недостаточного терапевтического эффекта становится основой для выбора эквивалентной дозы другого агониста. Титрация нового препарата с эквивалентной дозы должна подразумевать более медленное повышение дозы и строгое выполнение мероприятий профилактики нежелательных явлений.

В. В случае выраженных жалоб со стороны ЖКТ, которые не удалось нивелировать «титрацией вниз» агониста рецепторов ГПП-1 или коагониста рецепторов ГИП/ГПП-1

тирзепатида, несмотря на выполнение всех смягчающих нежелательные явления мероприятий, рекомендуется полная отмена препарата. После стихания нежелательной симптоматики возможно начать терапию другим препаратом арГПП-1 или тирзепатидом с самой низкой дозы, при этом рассмотреть возможность более медленного ее повышения при строгом выполнении мероприятий профилактики нежелательных явлений [21].

При переключении с препарата, вводимого один раз в день (лираглутид), на другой арГПП1, последний необходимо ввести на следующий день после прекращения приема предшествующего препарата. При переходе с еженедельно вводимого препарата, такого как дулаглутид, семаглутид или тирзепатид, рекомендуется начать прием нового препарата через 7 дней после последнего введения предшествующего препарата.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЕМАГЛУТИДА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Оптимальная продолжительность фазы активного снижения массы тела

На сегодня самым продолжительным изучением применения еженедельного семаглутида у пациентов с ожирением без СД2 стало исследование SELECT. У пациентов, получавших семаглутид, снижение массы тела продолжалось в течение 65 нед. и сохранялось до 4 лет. Через 208 нед. семаглутид ассоциировался со средним снижением массы тела (-10,2%), окружности талии (-7,7 см) по сравнению с плацебо (-1,5%, -1,3 см и -1,0% соответственно; $p < 0,0001$ для всех сравнений с плацебо). Клинически значимая потеря веса произошла у лиц обоих полов и всех рас, любой исходной массы тела и регионов проживания.

Другое исследование – STEP-5 показало длительную, устойчивую, существенную потерю веса в течение 2 лет наблюдения со средним снижением массы тела через 68 нед. на 15,2% в группе семаглутида по сравнению с 2,6% в группе плацебо. Одновременно со снижением веса состоялось и улучшение кардиометаболических параметров, таких как HbA1c, артериальное давление и липидный профиль, которые достигли плато через 60 нед. применения семаглутида. Вкупе со снижением веса это обеспечивает серьезный потенциал клинически значимого улучшения течения заболеваний, ассоциированных с ожирением.

¹ EAG/A1C Conversion Calculator. Available at: https://professional.diabetes.org/glucose_calc.

● **Таблица 1.** Эквивалентные дозы для некоторых агонистов рецепторов ГПП-1 и коагониста рецепторов ГИП/ГПП-1 по их влиянию на гликемический контроль [20]

● **Table 1.** Equivalent doses of some GLP-1 receptor agonists and GIP/GLP-1 receptor co-agonist based on their effects on glycaemic control [20]

Препарат	Частота применения	Эквивалентная доза, мг									
		0,6	1,2	1,8							
Лираглутид	Ежедневный										
Дулаглутид	Еженедельный		0,75	1,5	3,0*	4,5*					
Семаглутид	Еженедельный		0,25	0,5		1,0	2,0*				
Тирзепатид	Еженедельный			2,5		5,0	5,0**	7,5	10	12,5	15

* Не зарегистрирован в РФ.

** При переходе с большей дозы семаглутида необходимо начинать с дозы тирзепатида, не превышающей 5,0 мг, для снижения риска гипогликемии.

Комментарий: период применения семаглутида у пациентов с ожирением должен составлять не менее 16–18 мес., за который обычно развивается максимальный эффект снижения веса, при этом более короткие программы лечения ожирения менее предпочтительны, поскольку подразумевают «эффект йо-йо».

Пациентам, которые за этот период на дозе семаглутида 2,4 мг не достигли целевых показателей снижения массы тела, но потеря веса которых составляет $\geq 0,5\%$ массы тела в неделю, рекомендуется продолжить прием препарата. Если, не достигнув цели на семаглутиде 2,4 мг, пациент выходит на плато «доза – эффект» и в течение 3 мес., несмотря на актуализацию МОЖ, не снижает вес, целесообразно осуществить переход с арГПП-1 на коагонист ГИП/ГПП-1 тирзепатид.

В ряде случаев (возникновение клинически значимых НЯ после каждого шага титрации, или устойчиво высокий темп снижения веса $> 1,0\%$ массы тела в неделю, или ожирение 0 стадии) авторы рекомендуют более медленную, чем ежемесячная, титрацию семаглутида при условии, что потеря веса составляет не менее $0,5\%$ массы тела в неделю; по мере убывания вес-редуцирующего эффекта (менее $0,5\%$ в неделю) следует возобновить титрацию в соответствии с инструкцией по медицинскому применению семаглутида.

Оптимальные подходы к фазе удержания/контроля массы тела

Учитывая, что ожирение является хроническим, прогрессирующим и рецидивирующим заболеванием, непродолжительное (3–6 мес.) лечение не рекомендуется, поскольку не только не приносит долгосрочных преимуществ вес-редукции, но и создает предпосылки для повторного набора массы тела. Неизбежность восстановления веса была продемонстрирована в исследованиях STEP 4 и STEP 1, в которых пациенты после 20-й и 68-й нед. с отменой семаглутида повторно набрали, соответственно, 50 и 65% от предыдущей потери веса в течение следующего года наблюдения [22].

Поэтому для большинства пациентов достижение целевого снижения массы тела на фоне применения еженедельного семаглутида в дополнение к МОЖ требует не отмены препарата, а длительной фармакотерапии для устойчивого удержания состоявшейся потери массы тела.

Вместе с тем клиническая практика показывает, что существует лишь небольшая доля лиц, которые после длительного использования семаглутида, значимо изменившего пищевое поведение, способны контролировать массу тела немедикаментозными методами. В значительной степени предиктором успешного отказа от фармакотерапии в пользу только МОЖ являются устоявшиеся в жизни пациента регулярные физические нагрузки.

Для этой когорты пациентов апробирована схема пробного снижения дозы семаглутида с оценкой перспективы отказа от медикаментозной поддержки. Так, в датском исследовании TAILGATE после достижения клинически значимой потери веса у 353 участников был реализован подход постепенного уменьшения дозы семаглутида с шагом

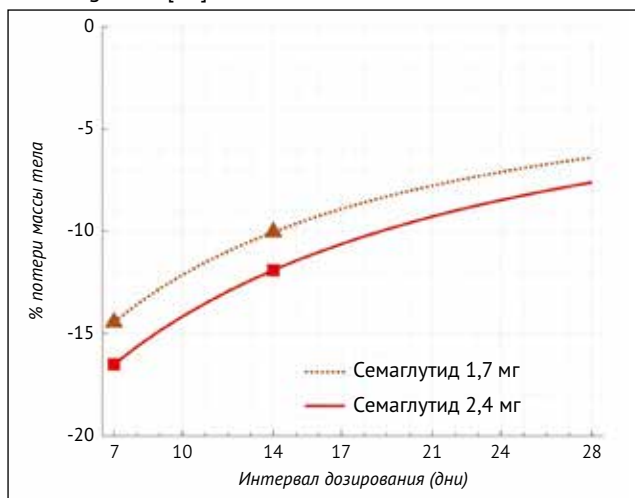
в две недели (2,4 мг $\rightarrow$ 1,7 мг $\rightarrow$ 1,0 мг $\rightarrow$ 0,5 мг $\rightarrow$ 0,25 мг) вплоть до полной отмены. Одновременно с этим для пациентов расширялись физические нагрузки с контролем аппетита/питания, которые были обеспечены в исследовании использованием цифрового приложения и сопровождением со стороны специалистов. Через полгода без фармакотерапии только 21,5% пациентов возобновили прием семаглутида ввиду начавшегося набора массы тела [23]. В результате сделан вывод о пользе поддержки МОЖ с медленным снижением дозировки семаглутида по сравнению с резкой его отменой, что привело к более успешному удержанию веса в течение полугода среди большей части наблюдаемых. Критически оценивая краткосрочность периода немедикаментозного наблюдения пациентов в этом исследовании, нельзя не отметить практическое значение использованной тактики «титрации вниз» арГПП-1, которая позволяет выделить пациентов, способных удерживать достигнутое снижение массы тела либо на минимально эффективной дозе семаглутида, либо после полной его отмены.

Изучена еще одна альтернативная схема дозирования семаглутида в целях удержания достигнутого снижения массы тела, которая основывается на урежении кратности применения препарата. Для этого применено математическое моделирование эффективности семаглутида «воздействие – реакция» на основе результатов исследований STEP 1–3, которое позволяет прогнозировать траекторию потери массы тела через 1 год [24].

В соответствии с этой моделью интервал между инъекциями семаглутида 2,4 мг в 7 дней (C7) позволяет прогнозировать устойчивое снижение веса на 17%, что соответствует состоявшимся исследованиям семаглутида у больных с ожирением (рис. 2). Однако увеличение интервала между инъекциями препарата до 14 дней (C14) прогнозирует меньшее снижение массы тела – на 12% от исходного. То есть, несмотря на то, что уменьшение частоты приема с C7 до C14 уменьшает концентрацию семаглутида

● **Рисунок 2.** Процентное изменение массы тела в зависимости от интервала дозирования (времени между инъекциями) семаглутида [24]

● **Figure 2.** Percentage change in body weight according to the dosing interval (the time between injections) of semaglutide [24]



с течением времени наполовину, модель предсказывает, что пациенты сохраняют 72% потери веса по сравнению с С7. Аналогичным образом семаглутид 1,7 мг с интервалом применения С14 сохраняет 69% потери веса по сравнению с той же дозой препарата, который используется с интервалом С7. Кроме того, модель предсказывает, что дальнейшее урежение инъекций семаглутида от еженедельных до ежемесячных (С28) позволит сохранить почти 50% потери веса.

В соответствии с этой моделью приемлемый уровень эффективности может создать сценарий более редкого применения более высоких доз семаглутида, что, безусловно, нуждается в подтверждении по результатам анализа исследовательской базы.

Таким образом, оптимальную схему терапии арГПП-1 и подбор «эффект-достаточной» дозы препарата для удержания веса еще предстоит определить будущими исследованиями и, возможно, ее выбор будет определяться индивидуальными характеристиками каждого пациента.

Комментарий: у абсолютного большинства пациентов, достигших клинически значимой потери массы тела, с целью ее удержания рекомендуется неопределенно долгая терапия семаглутидом в дополнение к МОЖ.

Авторы считают возможным у мотивированных пациентов с регулярными адекватными физическими нагрузками рассмотреть пробное снижение дозы семаглутида либо а) медленной «титрацией вниз» с шагом 1 раз в две недели, либо б) урежением кратности его применения вплоть до полной отмены. В случае неудачи и повторного набора веса необходимо вернуться к минимально эффективной дозе препарата для длительной терапии, исключив в будущем новые попытки отлучения от арГПП-1. Критерием эффективности считать такой уровень снижения аппетита, который позволит пациенту управлять пищевым поведением без заметного снижения качества жизни.

Вариабельность ответа на семаглутид у лиц с ожирением и/или СД2

В исследованиях программы STEP сообщалось о заметной вариабельности ответа на семаглутид: 32–39,6% пациентов были «сверхответчиками», достигая потери веса более чем на 20%, 10,2–16,7% лиц оказались «неответчиками», продемонстрировав снижение массы тела менее чем на 5% от исходного уровня, и «ответчиками», которые встречались в 51% случаев и характеризовались снижением веса более чем на 5%, но менее 20% от исходной массы тела [25].

Анализ результатов исследований позволил выявить два предиктора менее значимой потери веса при приеме семаглутида: наличие у пациента СД2 и мужской пол. Действительно, среднее снижение массы тела у лиц с ожирением без СД2 составило 14,9% от исходного против 9,6% у лиц с СД2, а лица мужского пола характеризовались средней потерей веса в 8–9,3% от исходного значения по сравнению с 14–16,2% у женщин [26].

Подобная вариабельность снижения массы тела на фоне лечения семаглутидом подчеркивает необходимость дальнейших исследований, изучающих прогностическую роль демографических характеристик (пол, этническое

происхождение, возраст), метаболических параметров (исходный ИМТ, гликированный гемоглобин, глюкоза натощак, маркеры инсулинорезистентности, липидный профиль), пищевого поведения (уровень голода, сытости, эпизоды гиперфагии, тяга к еде) и т. д.

Комментарий: пациенты, которые за 3–6 мес. терапии семаглутидом продемонстрировали снижение массы тела менее чем на 5% от исходного значения, рекомендовано переключение на коагонист ГИП/ГПП-1 тирзепатид (табл. 1) или – в случае морбидного ожирения – целесообразно рассмотреть бариатрическое оперативное вмешательство.

ТЕРАПИЯ СЕМАГЛУТИДОМ В ОСОБЫЕ ПЕРИОДЫ

Применение семаглутида в период планового оперативного или эндоскопического вмешательства

Существуют опасения, что в периоперационном периоде применение арГПП-1 связано с повышенным риском бронхолегочной аспирации из-за задержки желудочно-го содержимого.

Действительно, активация рецептора ГПП-1 замедляет опорожнение желудка за счет ингибирования перистальтики желудка при одновременном повышении тонуса привратника и увеличения постпрандиального объема желудка, что, по-видимому, опосредуется п. vagus [27].

Проспективное исследование лиц, начавших принимать семаглутид (19 из 20 без СД2, средний ИМТ 26,9 кг/м²) и оцененных с помощью ультразвукового исследования после ночного голодания, показало, что 70% участников, получавших еженедельный семаглутид, сохраняли твердую субстанцию в желудке, соответствующую переваренной пище, после минимум 10 ч ночного голодания [28]. Аналогичным образом была проведена проспективная оценка остаточного желудочного содержимого перед плановой операцией у участников, получавших в среднем за 5 дней до оценки еженедельные семаглутид, или дулаглутид, или тирзепатид (средний ИМТ участников 33,9 кг/м²), с предшествующим периодом голодания от 2 до 8 ч. В результате ультразвукового исследования выявлено остаточное желудочное содержимое у 30% лиц, принимавших терапию арГПП-1 без СД2, и у 47% лиц с СД2 против 19% обследованных контрольной группы. Существуют и другие работы, в которых объективизировано замедление опорожнения желудка методами капсульной эндоскопии, сонографии, сцинтиграфии и другими у лиц, применяющих терапию арГПП-1 [27].

Ретроспективный анализ пациентов с СД2 и/или ожирением, перенесших эзофагогастродуоденоскопию, показал больший процент лиц с остаточным желудочным содержимым у участников, получавших семаглутид, по сравнению с контрольной группой (6,7% против 5,1%), при этом среди них чаще встречались гастроинтестинальные симптомы (тошнота/рвота, диспепсия, вздутие живота), что, по-видимому, отражает недавнюю эскалацию дозы арГПП-1 и/или небольшой опыт их применения [29]. Это подтверждается исследованием применения тирзепатида, который в большей степени замедлял опорожнение желудка при инициации или повышении дозы, и этот эффект снижался через

23 дня, что указывает на тахифилаксию, т. е. феномен снижения ответа на длительное воздействие препарата [30]. Таким образом, по наличию гастроинтестинальных жалоб при недавней титрации арГПП-1 можно косвенно судить о периоде более выраженного влияния препарата на опорожнение желудка, а стихание гастроинтестинальных симптомов, которое при применении семаглутида возникает через 12–20 нед., по-видимому, отражает развитие тахифилаксии и улучшение опорожнения желудка [31].

Анализ адекватности подготовки кишечника для диагностической колоноскопии продемонстрировал, что участники, принимавшие арГПП-1 по поводу СД2 или ожирения, чаще имели недостаточную подготовку толстой кишки, что выражалось в более высокой потребности во второй колоноскопии [32].

Эти данные способствовали тому, что профессиональные анестезиологические, гастроэнтерологические, хирургические международные и национальные сообщества подготовили руководства по пред- и периоперационному ведению пациентов, принимающих арГПП-1, которые нередко содержат противоречащие друг другу рекомендации. Наиболее распространенной позицией, которая касается пациентов с ожирением без СД2, является рекомендация об отмене еженедельных арГПП-1 за 7 дней до плановой операции, в отношении пациентов с СД2 предлагается без отмены препарата назначать жидкую диету за 24 ч до операции или эндоскопической процедуры [33].

Вместе с тем в настоящее время нет доказательств того, что прекращение терапии еженедельным арГПП-1 за неделю до операции минимизирует гастропарез, поскольку необходимо учитывать период полувыведения препарата. Так, если пациент, принимающий еженедельную дозу семаглутида в 1,0 мг, прекратит его прием, то в течение следующей недели концентрация препарата в плазме будет такой же, как у человека, который продолжает прием 0,5 мг/нед [34]. Эти данные, а также результаты недавнего исследования, показавшего остаточное желудочное содержимое у пациентов, несмотря на отмену у них на 21 день семаглутида, позволяют предположить, что рекомендуемые 7 дней прекращения терапии явно недостаточная мера для снижения риска бронхолегочной аспирации [35].

С другой стороны, необходимо учитывать риск развития периоперационной гипергликемии у пациентов с СД2, связанной с утратой гликемического контроля ввиду отмены семаглутида. Подобная гипергликемия увеличивает вероятность не только большей продолжительности пребывания в стационаре, инфицирования хирургической раны, острого повреждения почек, но и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [36]. Одновременно с этим и пациенты с ожирением без СД2 нередко имеют повышенный риск для развития стрессовой периоперационной гипергликемии, которая ассоциирована с еще более неблагоприятными исходами, чем у больных СД2 [37].

Важно отметить, что арГПП-1 в терапии СД2 за 20 лет применялись у миллионов пациентов в мире, но только в нескольких отчетах описывались клинические случаи значимой периоперационной бронхолегочной аспирации.

Это указывает на то, что правильная клиническая оценка пациента, анестезиологических рисков, учет характера вмешательства и выбранная техника анестезии в большинстве случаев предупреждают проблемы, связанные с индуцированным арГПП-1 замедлением опорожнения желудка и подготовкой к операции.

Комментарий: с учетом вышеизложенного авторы считают, что перед плановым оперативным или эндоскопическим вмешательством прекращение приема семаглутида нецелесообразно, поскольку в настоящее время недостаточно данных, доказывающих пользу и лучшую безопасность предварительной отмены арГПП-1 у пациентов с СД2 и/или ожирением.

Плановое оперативное или эндоскопическое вмешательство рекомендуется выполнять после окончания периода титрации и стихания симптомов тошноты/рвоты, диспепсии, констипации, однако эти жалобы не должны рассматриваться как обязательный признак задержки желудочного содержимого.

Перед оперативным или эндоскопическим вмешательством пациенты в течение 24 ч должны получать только жидкое питание с последующим стандартным 8-часовым периодом предпроцедурного голодания.

Для оценки остаточного желудочного содержимого перед вмешательством целесообразно выполнить трансабдоминальное ультразвуковое исследование желудка, при его выявлении для снижения риска аспирации рассмотреть назначение прокинетики препаратов (метоклопрамид), опорожнение желудка с помощью желудочного зонда или выполнение протокола быстрой последовательной интубации.

Применение семаглутида перед и после бариатрического оперативного вмешательства

Повторный набор массы тела у лиц после бариатрических операций является весьма распространенным явлением, частота которого достигает 67% среди прооперированных пациентов через 5 лет и варьирует в зависимости от вида операции, учреждения, продолжительности наблюдения и др. [38]. Применение арГПП-1 выглядит перспективной методикой лечения пациентов-регейнеров – (от англ. regain – набирать снова), которые продемонстрировали набор веса после состоявшегося лечения. Эффективность использования в терапии рецидива ожирения еженедельного семаглутида после бариатрической операции и хороший профиль его безопасности подтверждены в нескольких ретроспективных исследованиях, о чем свидетельствует среднее снижение массы тела на 9,8–11,4% (примерно 2/3 массы тела, набранной после операции) за 6 мес. терапии при небольшой доле (3%) пациентов, прекративших лечение из-за НЯ, связанных с типичными гастроинтестинальными жалобами [39–41].

Еще одним перспективным подходом является применение арГПП-1 у пациентов, не достигших целевого снижения массы тела после бариатрической операции. Действительно, некоторые наблюдательные исследования показали связь между успешной потерей веса после бариатрической операции и более высокими уровнями эндогенного ГПП-1 [42]. Таким образом, недостаточный

эффект оперативного лечения можно скорректировать добавлением арГПП-1 длительного еженедельного действия, что не только повысит базальный уровень ГПП-1 с лучшей реализацией его эффектов, но и ослабит так называемую «метаболическую адаптацию». Последняя представляет собой уменьшение расхода энергии на фоне потери веса, при этом применение семаглутида смягчает это «препятствие» к более эффективному снижению массы тела, что было убедительно продемонстрировано на экспериментальных моделях [43].

Помимо снижения массы тела у пациентов-регейнеров, ГПП-1 могут уменьшать выраженность постбариатрической гипогликемии (возникающей через 2–3 ч после приема пищи и более точно определяемой как постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия). Постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия развивается в отдаленном послеоперационном периоде и является серьезным, требующим лечения осложнением бариатрической хирургии. Непрерывный мониторинг глюкозы демонстрирует встречаемость постбариатрической гипогликемии примерно у 55% пациентов после продольной резекции желудка и до 75% после гастропластики желудка по Ру. Недавний систематический обзор показал, что арГПП-1 могут потенциально снижать частоту постпрандиальных эпизодов гипогликемии и повышать гликемическую стабильность, несмотря на повышение уровней ГПП-1, инсулина и С-пептида, выявляемых у лиц с гипогликемией ввиду быстрого транзита пищи в тонкий отдел кишечника [44]. Механизмы, лежащие в основе парадоксального снижения частоты гипогликемии после стимуляции ГПП-1, точно не известны, но, по-видимому, могут быть обусловлены тем, что в присутствии препарата уменьшается чрезмерно высокая вариабельность ГПП-1 в постпрандиальном состоянии, что предотвращает пик ответной секреции инсулина. Кроме того, арГПП-1 замедляет транзит пищи в тонкой кишке и уменьшает постпрандиальное повышение гликемии, ограничивая тем самым потребность в инсулине после приема пищи [45].

Важным, но пока недостаточно разработанным направлением является применение арГПП-1 в качестве подготовительной (неоадьювантной) фармакотерапии перед бариатрической хирургией, что предположительно может улучшить исходы оперативного лечения и снизить риск осложнений, в особенности у пациентов со «сверхожирением» (ИМТ > 50 кг/м²) [46].

Комментарий: авторы на основании литературы и собственного клинического опыта рекомендуют перед бариатрической операцией у пациентов с ИМТ > 50 кг/м² рассмотреть назначение семаглутида на 3–6 мес. с целью уменьшения массы тела, размеров печени и снижения операционных рисков.

Применение еженедельного семаглутида после бариатрического оперативного вмешательства безопасно и обосновано не только у пациентов с повторным набором массы тела, но и у лиц, не достигших целевого его снижения.

В случае развития в отдаленном послеоперационном периоде постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемии следует рассмотреть пробное назначение семаглутида.

Применение семаглутида при интервальном голодании, в период вынужденных пищевых ограничений в христианский пост и в священный месяц Рамадан

У пациентов с СД2 набирающее популярность интервальное голодание, а также соблюдение пищевых ограничений в христианский пост и в священный месяц Рамадан могут подразумевать известные затруднения в достижении гликемического контроля. Однако опубликованные исследования показали, что использование арГПП-1 во время Рамадана безопасно и эффективно, а также сопровождается хорошим гликемическим контролем и снижением массы тела. Так, эксенатид характеризовался незначительной частотой гипогликемических событий (0,08%), а лираглутид ассоциировался с меньшей частотой симптоматических гипогликемий по сравнению с сульфонилмочевинной ($p = 0,0009$) [47]. Это обусловлено сахароснижающим эффектом, основанным на бимодальной инсулин-глюкагоновой глюкозозависимой регуляции гликемии, в связи с чем арГПП-1 демонстрируют потенциальный риск гипогликемии только при использовании совместно с другими сахароснижающими препаратами.

Таким образом, семаглутид можно считать хорошим выбором для больных СД2 с пищевыми ограничениями с целью замены терапии, способной вызывать гипогликемию. В этом случае начинать прием еженедельных доз семаглутида рекомендуется за 4–8 нед. до начала пищевых ограничений с тщательным мониторингом нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, потенциального обезвоживания и возможностью титрования для обеспечения переносимости [48].

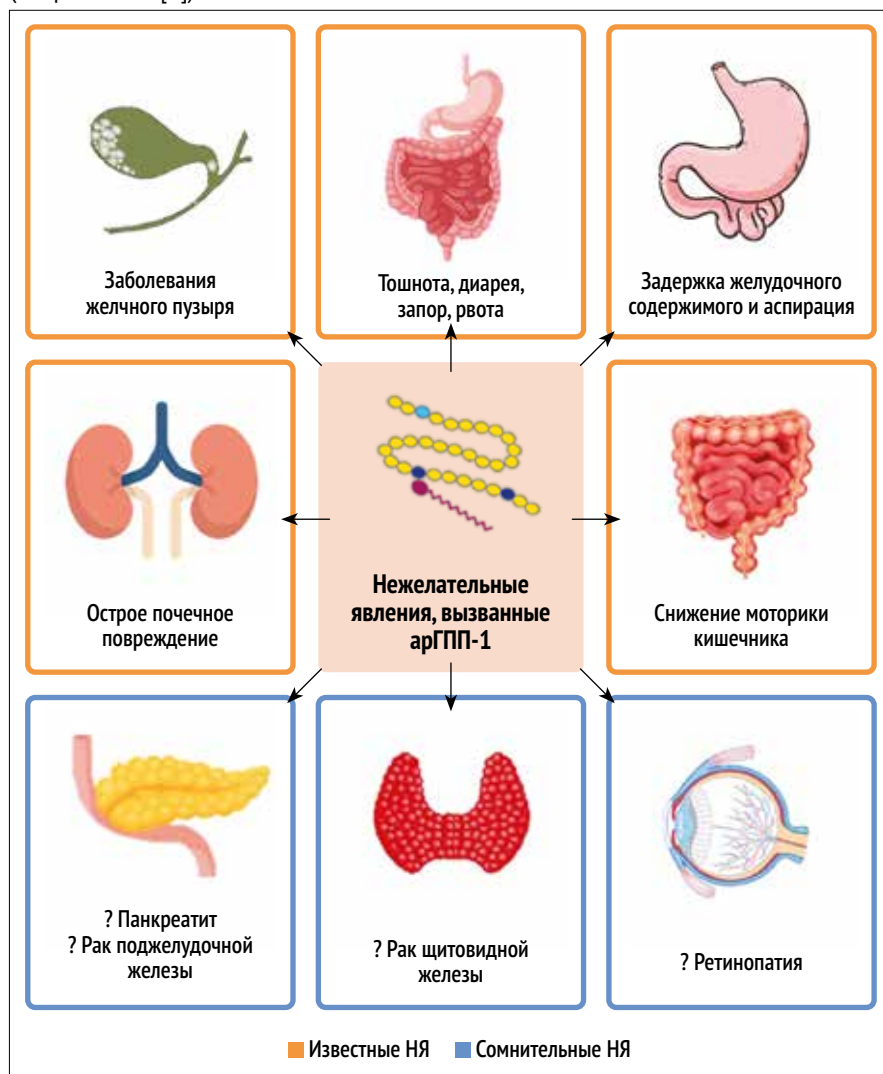
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ арГПП-1

Нежелательные явления (НЯ), вызванные приемом агонистов рецепторов ГПП-1, активно изучаются с точки зрения частоты и условий развития, мер профилактики и методов коррекции. Сегодня накапливается доказательная база, которая позволяет нежелательные явления, встречавшиеся в рандомизированных клинических исследованиях чаще, чем в группе плацебо, объективизировать через проведение специально организованных испытаний, метаанализов, наблюдательных программ. В настоящее время НЯ можно систематизировать как сомнительные и в ряде случаев действительно возникающие (рис. 3).

Гастроинтестинальные нежелательные явления

Тошнота, рвота, диарея, запор являются наиболее распространенными НЯ при приеме арГПП-1, однако важно при их развитии исключить инфекционное заболевание или фоновое заболевание ЖКТ (табл. 2). Как правило, возникают во время увеличения дозы препарата и вскоре с течением времени стихают. Однако в ряде случаев именно гастроинтестинальные жалобы являются главной причиной временного или окончательного прекращения лечения, которое варьируется в диапазоне 1,6–6% пациентов, которые инициировали терапию арГПП-1.

● **Рисунок 3.** Нежелательные явления, которые связывают с приемом арГПП-1 (адаптировано [5])
 ● **Figure 3.** Adverse events associated with the use of GLP-1 receptor agonists1 (adapted from [5])



В случае тяжелых и стойких проявлений НЯ со стороны ЖКТ могут ограничивать потребление жидкости и потенциально приводить к обезвоживанию и острому повреждению почек [11].

Механизм: дозозависимый, как полагают, связан с активацией рецепторов ГПП-1 в центральном ядре миндалевидного тела головного мозга, которое вызывает аверсивные реакции в ответ на препарат, а также в мозговых центрах, контролирующих моторику кишечника и замедление опорожнения желудка.

Факторы риска: быстрое титрование, недавнее увеличение дозы, более высокая доза препарата.

Снижение моторики кишечника

Агонисты рецепторов ГПП-1 замедляют перистальтику тонкой кишки и увеличивают время желудочно-кишечного транзита у лиц с СД2 и без него [49]. Механизмы этого на сегодня не известны, но, по-видимому, они опосредуются парасимпатическими влияниями и прямым воздействием центральной нервной системы. Еще меньше известно

о влиянии аГПП-1 на колоректальную функцию. У пациента с нейроэндокринной опухолью, секретирующей большое количество ГПП-1 и 2, наблюдался замедленный транзит через желудочно-кишечный тракт, включая толстую кишку [50], так же, как было изложено выше, использование арГПП-1 у пациентов чаще ассоциировалось с более низким качеством подготовки толстой кишки к колоноскопии. Клиническое значение этого феномена иногда связывают с более высоким риском кишечной непроходимости. Однако имеющиеся данные о связи кишечной непроходимости с использованием арГПП-1 противоречивы. В то время как некоторые исследования предполагают увеличение риска ее развития до 3 раз, другие сообщают об отсутствии связи. Заслуживает особого внимания недавнее весьма качественное исследование, в ходе которого были изучены общенациональные регистры Швеции, Дании и Норвегии, где сравнивались 121 254 пациентов, которым в период с 2013 по 2021 г. была инициирована терапия арГПП-1 с 185 027 больными, недавно начавшими прием ингибиторов НГЛТ-2. В отличие от предыдущих исследований частота кишечной непроходимости (включая кишечную непроходимость, инвагинацию, заворот кишки, нейрогенный кишечник, мегаколон и другие типы кишечной непроходимости) не только значимо не разли-

чалась между инГЛТ-2 и арГПП-1, но и отмечалась тенденция к снижению числа событий на фоне лечения арГПП-1 (ОР 0,83 [95% ДИ от 0,69 до 1,01]) [51].

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования влияния арГПП-1 на моторику тонкого и толстого отдела кишечника, а также значение этого для клинической практики.

Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей

Применение арГПП-1 ассоциировано с некоторым повышением частоты (суммарно не превышающей 3%) заболеваний желчного пузыря, включая ЖКБ, холецистит, обструкцию желчевыводящих путей, иногда требующих холецистэктомии, что наблюдалось в большей степени у пациентов с ожирением, нежели в диабетической популяции.

Механизм: арГПП-1 ослабляют реакцию желчного пузыря на холецистокинин, что снижает постпрандиальное опорожнение желчного пузыря (однако этот феномен при старте терапии лираглутидом нивелировался уже через 12 нед. его применения у здоровых добровольцев). Кроме того, исследования на животных и данные *in vitro*

● **Таблица 2.** Рекомендации по коррекции гастроинтестинальных нежелательных явлений [48]

● **Table 2.** Recommendations to manage gastrointestinal adverse events [48]

Нежелательные явления	Меры профилактики	Рекомендации по коррекции
Тошнота, встречаемость у 15–50% пациентов, чаще в течение первых 4–8 нед., когда опорожнение желудка задерживается более значительно. Симптомы легкие или умеренные и исчезают через ~ 8 дней после появления	Разделить прием пищи и употребление жидкости: между едой и питьем жидкости должно пройти минимум 30 мин Избегать резких запахов Рекомендовать продукты, способные облегчить симптомы тошноты, такие как несоленые крекеры, яблоки, чай с мятой или корнем имбиря Уменьшить количество пищи при более частых ее приемах	Прием домперидона 10–20 мг (но не метоклопрамида) до 4 нед. 3 раза в день (за 30–40 мин до еды) или итоприда 50 мг 3 раза в день (за 30–40 мин до еды), продлив действующую дозу семаглутида на 2–4 нед. При сохраняющихся жалобах – снижение дозы семаглутида на предыдущую
Рвота, встречаемость у 5–21% пациентов, симптомы обычно легкие или умеренные и исчезают до 8 дней после появления	Для правильного баланса жидкости в организме пить чаще и маленькими глотками прозрачные и свежие напитки, не содержащие сахар	Поддержание адекватной гидратации, коррекция дисэлектrolитных нарушений. Домперидон 10–20 мг (но не метоклопрамид) перед основными приемами пищи или итоприд 50 мг 3 раза в день (за 30–40 мин до еды)
Диарея, встречаемость у 5–25%, чаще в течение первых 4 нед. лечения, проявления исчезают до 3 дней. Иногда семаглутид может усугублять диарею у пациентов, принимающих метформин	Пить больше воды, например с лимоном, и ½ чайной ложки NaHCO ₃ (сода) Избегать изотонических напитков для занятий спортом Избегать молочных продуктов, кофе, алкоголя, сладких напитков или соков, очень холодной или очень горячей пищи Избегать (или временно сократить потребление) продуктов с высоким содержанием клетчатки, таких как зерновые злаки, орехи, семена, рис, ячмень, цельнозерновой хлеб или хлебо-булочные изделия, овощи, такие как артишоки, спаржа, фасоль, капуста, цветная капуста, чеснок и чесночная соль, чечевица, грибы, лук, очищенные фрукты, яблоки, абрикосы, ежевика, вишня, манго, нектарины, груши, сливы Употреблять продукты с низким содержанием жира и клетчатки: консервированные и/или мягкие фрукты, такие как яблочное пюре или спелый банан, сэндвич с индейкой и сыром, супы (куриный и рисовый) на бульоне, овощи без семян и кожицы, такие как вареная морковь или стручковая фасоль	Регидратация с применением электролитов. Прием лоперамида по схеме (4 мг с первоначально, затем по 2 мг после каждого эпизода диареи – не более 16 мг/сут). Если в анамнезе диарея связана с метформином, его дозу необходимо снизить/отменить, если позволяет клиническая ситуация. Если в анамнезе диарея связана с приемом ингибитора протонной помпы, его дозу необходимо снизить или рассмотреть вопрос об отмене, если позволяет клиническая ситуация
Запоры, встречаемость у 4–22% пациентов, чаще у больных с ожирением без СД2, в течение первых 16 нед., явление сохраняется до ~ 47 дней	Пить большое количество воды (или других жидкостей без сахара) Увеличить количество клетчатки: есть больше цельнозерновых продуктов, выбирать продукты с 4 г пищевых волокон или более на порцию. При снижении аппетита предусмотреть добавки с клетчаткой. Добавить в рацион больше фасоли, свежих фруктов и овощей с кожурой Увеличить физическую активность	Прием слабительных средств/пищевых волокон – подорожника овального семян оболочка 1 саше 3 раза в день курсом, и/или макрогол 4000 мг в качестве симптоматического лечения, и/или препараты лактулозы (20–30 мл/сут) за 2–3 приема

показали, что использование арГПП-1 ассоциировано с усилением функциональной активности холангиоцитов и их пролиферации. Также быстрое снижение массы тела ($\geq 1,5$ кг/нед) может способствовать изменению солей желчи, приводящему к ее перенасыщению, билиарному сладжу и холелитиазу [52, 53].

Факторами риска вышеописанных явлений являются: применение арГПП-1 у лиц с ожирением с целью снижения веса, более высокие дозы (отмечены при семаглутиде $\geq 1,0$ мг), продолжительность лечения семаглутидом, превышающая 26 нед., быстрый темп снижения массы тела, выраженное снижение веса, превышающее 25% от исходного [54].

Комментарий: для пациентов, имеющих в анамнезе ЖКБ, инициация терапии семаглутидом должна сопровождаться длительным приемом урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг на весь период активного снижения массы тела (но не удержания). Для пациентов, темп снижения веса которых превышает 1,5 кг/нед, авторы рекомендуют через 3 мес. выполнение ультразвукового исследования и при выявлении билиарного сладжа (сдвигаемого осадка в желчном пузыре) – назначение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг на период активного снижения массы тела.

Панкреатит, рак поджелудочной железы

В некоторых исследованиях на фоне инкретин-направленной терапии сообщалось о случаях острого панкреатита, включая геморрагический панкреатит и некротизирующий панкреатит, об обострениях хронического панкреатита, а также о развитии аденокарциномы поджелудочной железы при использовании терапии на основе инкретинов (идПП-4, арГПП-1) [55]. Однако в хорошо организованных с точки зрения аудита нежелательных явлений исследованиях, например в SUSTAIN-6, острый панкреатит при приеме семаглутида встречался с частотой, аналогичной группе плацебо. Эта тенденция к отсутствию разницы применения семаглутида с плацебо в отношении панкреатита и рака поджелудочной железы подтверждена во всех крупных исследованиях последних лет [56, 57].

Механизмы: точно не установлены. Предполагается, что стимуляция рецепторов ГПП-1 в β -клетках островков поджелудочной железы и клетках экзокринных протоков может вызвать чрезмерный рост клеток, перекрывающих более мелкие протоки, тем самым приводя к гиперплазии, увеличению массы поджелудочной железы, окклюзии протоков, обратному давлению и последующему острому или хроническому воспалению поджелудочной железы [5].

Факторы риска: гипертриглицеридемия $\geq 5,6$ ммоль/л, ЖКБ, злоупотребление алкоголем, морбидное ожирение.

Комментарий: острый панкреатит – это хирургический жизнеугрожающий диагноз, при верификации которого следует отменить прием семаглутида и более его не возобновлять. Однако обострение хронического панкреатита требует стандартных консервативных подходов в его лечении и не исключает возможность продолжения терапии семаглутидом, принимая во внимание ту пользу, которую она несет пациенту с СД2 и/или ожирением.

Обезвоживание

В исследованиях с волонтерами выявлена тенденция снижения потребления различных жидкостей при приеме дулаглутида, лираглутида и тирзепатида, при этом семаглутид обладал самым высоким потенциалом влияния на водный режим [58].

Механизмы: в экспериментах на животных показано, что эндогенная рецепторная система ГПП-1 в ЦНС участвует в контроле потребления не только пищи, но и жидкостей, что создает при активации этих рецепторов агонистами рецепторов ГПП-1 предпосылки для сниженной чувствительности к обезвоживанию [59].

Факторы риска: желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, рвоту и диарею, которые предрасполагают пациентов к обезвоживанию.

Острое почечное повреждение (ОПП)

Встречалось в крупных исследованиях, в основном у пациентов, которые имели при инициации арГПП-1 гастроинтестинальные жалобы (тошнота, рвота, диарея и/или обезвоживание). В последующем анализе нескольких клинических испытаний у больных СД2 не было выявлено различий в частоте острой почечной недостаточности между семаглутидом и препаратами сравнения или плацебо, напротив, в исследованиях SUSTAIN 1-7 семаглутид был связан с первоначальным снижением рСКФ, после стабилизации которого происходило заметное снижение альбумин-креатининового отношения [60]. Непропротективные свойства были в дальнейшем подтверждены в исследованиях FLOW и SELECT у пациентов с СД2 и/или ожирением [22].

Механизмы: не зависят от дозы; преренальное ОПП может возникать из-за обезвоживания и гиповолемии на фоне НЯ со стороны ЖКТ (например, тошноты, рвоты, диареи).

Факторы риска: сокращение объема жидкости (например, в периоды сильной рвоты или диареи). Одновременное применение лекарственных препаратов, которые приводят к повреждению почек во время эпизодов обезвоживания (блокаторы РАС). Предсуществующая хроническая болезнь почек.

Диабетическая ретинопатия

Прогрессирование диабетической ретинопатии (ДР) у больных СД2 на фоне применения семаглутида было отмечено в исследовании SUSTAIN-6, в котором увеличилась частота кровоизлияний в стекловидное тело, наступление

слепоты, связанной с диабетом, а также потребность в интравитреальных инъекциях ингибиторов ангиогенеза или лазерной коагуляции сетчатки. В отдельном анализе программы клинических исследований SUSTAIN сообщалось, что эффект в основном наблюдается у пациентов с уже существовавшей на момент включения в исследование ДР и в первую очередь связан с величиной и скоростью снижения гликемии и HbA_{1c} в течение первых 16 нед. от начала терапии семаглутидом [61]. Сегодня этот эффект описан для семаглутида, эксенатида и дулаглутида.

Механизм временного ухудшения зрения можно также объяснить изменением осмотического давления в хрусталике ввиду резкого снижения концентрации глюкозы во внутриглазной жидкости [62], вместе с тем причина этого феномена до конца не ясна. При этом, осмотическая теория объясняет скорее развитие диабетической катаракты и макулярного отека (ДМО), чем прогрессирование ДР, вплоть до развития неоваскуляризации, после резкой нормализации уровня гликемии [63]. По-видимому, более убедительной причиной следует считать активацию фактора роста эндотелия сосудов – VEGF вследствие резкого снижения гликемии в условиях гипоксии. Действительно, в серии экспериментов *in vitro* на клетках сетчатки человека и крупного рогатого скота было показано, что недостаток кислорода и гипогликемия приводили к значительному усилению выработки VEGF, тогда как гипоксия в сочетании с гипергликемией подавляла экспрессию VEGF [64].

Факторы риска: имеющаяся на момент начала терапии семаглутидом ДР (особенно клинически значимые формы), значительное $> 1,5\%$ и быстрое ≤ 16 нед. снижение HbA_{1c} [61].

В недавнем крупном многоцентровом исследовании, выполненном на 37,1 млн пациентах с СД2 из 14 баз данных, прием семаглутида был ассоциирован с увеличением риска возникновения неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии (НАПИН) на 32% (ОР 1,32; 95% ДИ, 1,14–1,54; $p < 0,001$) [65]. Механизм, объясняющий связь между арГПП-1 и НАПИН, не установлен и не ясен еще и потому, что арГПП-1, напротив, демонстрируют нейропротективные свойства и ассоциированы со снижением ишемического риска. Возможно, что арГПП-1 через вегетативную нервную систему влияют на внутриглазную гемодинамику, а также снижают системное артериальное давление, что может отрицательно повлиять на перфузию зрительного нерва и увеличить риск НАПИН [65]. Однако немаловажно, что в этом исследовании риск развития НАПИН при приеме семаглутида был сопоставим с некоторыми другими сахароснижающими препаратами – эмпаглифлозином (ОР 1,44; 95% ДИ 0,78–2,68; $p = 0,12$), ситаглиптином (ОР 1,30; 95% ДИ 0,56–3,01; $p = 0,27$) и глипизидом (ОР 1,23; 95% ДИ 0,66–2,28; $p = 0,25$), что, безусловно, требует дальнейших исследований для понимания истинных причин возникновения данного состояния.

Комментарий: с учетом имеющихся сведений авторы рекомендуют у пациентов с СД2 перед инициацией терапии семаглутидом проводить осмотр офтальмолога

с биомикроскопией глазного дна (или офтальмоскопией) с широким зрачком. При выявлении пре- и пролиферативной ДР и/или ДМО – исключить назначение семаглутида до окончания офтальмологического лечения и стабилизации зрительных функций. При перечисленных состояниях в анамнезе старт терапии семаглутидом начинать только после достижения уровня HbA1c, не превышающего 8%.

Рак щитовидной железы

Длительное введение арГПП-1 в эксперименте вызывает гиперплазию С-клеток щитовидной железы и медуллярную карциному щитовидной железы у крыс и мышей за счет прямой активации рецепторов ГПП-1, которые представлены в С-клетках щитовидной железы грызунов. У приматов и человека нормальные С-клетки щитовидной железы существенно меньше экспрессируют рецептор ГПП-1, и само количество С-клеток у человека заметно ниже, чем у грызунов. При клинических исследованиях мониторинг десятков тысяч измерений кальцитонина не обнаружил функциональной связи кальцитонина с рецепторами ГПП-1 у лиц с СД2 или ожирением [5]

Реальная оценка заболеваемости раком щитовидной железы у пациентов с СД2, принимавших различные арГПП-1, имеет противоречивый характер: в некоторых исследованиях сообщалось об отсутствии повышения заболеваемости [66], в то время как в других сообщалось о повышенной заболеваемости высокодифференцированным раком щитовидной железы и медуллярным раком щитовидной железы через 1–3 года лечения арГПП-1 [67]. Главным недостатком этих работ является отсутствие исходных ультразвуковых исследований, что создает риск систематической ошибки при обнаружении неоплазий.

Именно этим можно объяснить, что в недавнем мета-анализе отмечено увеличение на 28% общего риска заболеваний щитовидной железы при использовании арГПП-1 по сравнению с плацебо или другими вмешательствами, но не было выявлено существенной корреляции с частотой рака щитовидной железы [68]. Это кажется вполне убедительным, если принять во внимание, что само по себе ожирение – значимый фактор онкологического риска [69] и стратегии снижения массы тела должны способствовать снижению онкологической заболеваемости, что уже находит свое подтверждение [70].

Интересным представляется и сопоставление у лиц с СД2 влияния других препаратов на риск развития рака щитовидной железы на основе анализа базы данных электронных медицинских карт в США. После поправки на уровень HbA1c и ИМТ на момент постановки диагноза

результаты показали, что частота случаев рака щитовидной железы в течение 5 лет после первоначального диагноза составила 0,24% среди тех, кто получал инсулин, 0,26% у получавших лираглутид, 0,18% – дулаглутид и лишь 0,10% – семаглутид, что значительно меньше по отношению к таковой при приеме инсулина [71].

Однако, несмотря на то, что данные исследований на людях остаются малоубедительными, арГПП-1 противопоказаны пациентам с медуллярной карциномой щитовидной железы или синдромом множественной эндокринной неоплазии 2-го типа в личном или семейном анамнезе.

Комментарий: с учетом имеющихся данных авторы не рекомендуют скрининговое исследование кальцитонина перед назначением семаглутида, сконцентрировавшись на оценке личного или семейного анамнеза медуллярной карциномы щитовидной железы или МЭН 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спустя более 20 лет после одобрения первого миметика ГПП-1 короткого действия, созданного на основе молекулы животного происхождения – эксенатида, в арсенале врача появились новые, более эффективные арГПП-1 длительного действия, что определило интерес к практическим аспектам их широкого применения, особенно с учетом их доказанной долгосрочной эффективности и безопасности. Обширная база данных состоявшихся исследований семаглутида дает уверенность в успешных клинических результатах его применения у лиц с СД2 и/или ожирением, что важно, с перспективой снижения MACE у пациентов с СД2 или ожирением и ССЗ. Гораздо меньше информации доступно о долгосрочной безопасности и дополнительной пользе семаглутида у лиц с ожирением без сердечно-сосудистых заболеваний, у больных с тяжелой коморбидной патологией, детей и подростков и, напротив, у лиц старше 75 лет. И хотя опыт применения арГПП-1 в этих группах населения ограничен, потребность в подобной терапии достаточно велика.

Многие из предложенных подходов, обсуждаемых в настоящей статье, нуждаются в подтверждении дополнительно проведенными исследованиями. Однако уже сегодня реальная клиническая практика требует решений, которые позволят оптимизировать терапию семаглутидом в разнообразных клинических ситуациях у пациентов с СД2 или ожирением.



Поступила / Received 20.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025

Принята в печать / Accepted 10.04.2025

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027–1050. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2).
2. 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>.
3. Салухов ВВ, Юдина АФ. Вариативность массы тела как фактор сердечно-сосудистого риска. *PMJ*. 2025;(2):14–20. <https://doi.org/10.32364/2225-2282-2025-2-3>.
4. Salukhov VV, Yudina AF. Body weight variability as a cardiovascular risk factor. *RMJ*. 2025;(2):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2225-2282-2025-2-3>.
5. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(7):463–474. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00849-3>.

5. Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care*. 2024;47(11):1873–1888. <https://doi.org/10.2337/dci24-0003>.
6. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity*. 2020;28(6):1050–1061. <https://doi.org/10.1002/oby.22794>.
7. Kommu S, Berg RL. Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide on weight loss in patients with overweight or obesity without diabetes mellitus-A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2024;25(9):e13792. <https://doi.org/10.1111/obr.13792>.
8. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):201–223. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>.
9. 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>.
10. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>.
11. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):94–105. <https://doi.org/10.1111/dom.14551>.
12. Nauck MA, Kahle M, Baranov O, Deacon CF, Holst JJ. Addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, to ongoing therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):200–207. <https://doi.org/10.1111/dom.12802>.
13. Zinman B, Bhowmik 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).
14. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundaramhettige C, Pratley R, Lopes RD et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(10):896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>.
15. Салухов ВВ, Шустов СБ, Петранков КВ. Преимущества совместного применения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в отношении кардиоваскулярных и почечных исходов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Терапия*. 2024;10(8):66–76. <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.8.66-76>.
16. Salukhov VV, Shustov SB, Petrankov KV. Advantages of combined use of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists relatively to cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Therapy*. 2024;10(8):66–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.8.66-76>.
17. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl. 1):S181–S206. <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>.
18. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации*. М.; 2023. 236 с. Режим доступа: https://www.endocrincenter.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/2023_alg_sum.pdf.
19. Van Dril E, Allison M, Schumacher C. Deprescribing in type 2 diabetes and cardiovascular disease: Recommendations for safe and effective initiation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients on insulin therapy. *Am Heart J Plus*. 2022;17:100163. <https://doi.org/10.1016/j.jahjo.2022.100163>.
20. Салухов ВВ. *Клинический протокол диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых*. СПб.: МедЛит; 2025. 54 с.
21. Alqifari SF, Alkomi O, Esmail A, Alkhawami K, Yousri S, Muqresh MA et al. Practical guide: Glucagon-like peptide-1 and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2024;15(3):331–347. <https://doi.org/10.4239/wjdv.15.3.331>.
22. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2017;30(3):202–210. <https://doi.org/10.2337/ds16-0026>.
23. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Postgrad Med. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgrad Med*. 2022;134(1):5–17. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2147326>.
24. Seier S, Stamp Larsen K, Pedersen J, Bicler J, Gudbergensen H. Tapering semaglutide to the most effective dose: real-world evidence from a digital weight management programme (TAILGATE). *Obes Facts*. 2024;17(Suppl. 1):449. Available at: <https://consicnhealth.org/wp-content/uploads/2024/05/164Semptapering.pdf>.
25. Cengiz A, Wu CC, Lawley SD. Alternative dosing regimens of GLP-1 receptor agonists may reduce costs and maintain weight loss efficacy. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(4):2251–2258. <https://doi.org/10.1111/dom.16229>.
26. Salvador R, Moutinho CG, Sousa C, Vinha AF, Carvalho M, Matos C. Semaglutide as a GLP-1 Agonist: A Breakthrough in Obesity Treatment. *Pharmaceuticals*. 2025;18(3):399. <https://doi.org/10.3390/ph18030399>.
27. Tzoulis P, Baldeweg SE. Semaglutide for weight loss: unanswered questions. *Front Endocrinol*. 2024;15:1382814. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1382814>.
28. Milder DA, Milder TY, Liang SS, Kam PCA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a narrative review of clinical pharmacology and implications for peri-operative practice. *Anaesthesia*. 2024;79(7):735–747. <https://doi.org/10.1111/anae.16306>.
29. Sherwin M, Hamburger J, Katz D, DeMaria SJr. Influence of semaglutide use on the presence of residual gastric solids on gastric ultrasound: a prospective observational study in volunteers without obesity recently started on semaglutide. *Can J Anaesth*. 2023;70(8):1300–1306. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02549-5>.
30. Silveira SQ, da Silva LM, de Campos Vieira Abib A, de Moura DTH, de Moura EGH, Santos LB et al. Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy. *J Clin Anesth*. 2023;87:111091. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2023.111091>.
31. El-Boghdady K, Dhesi J, Fabb P, Levy N, Lobo DN, McKechnie A et al. Elective peri-operative management of adults taking glucagon-like peptide-1 receptor agonists, glucose-dependent insulinotropic peptide agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a multidisciplinary consensus statement: A consensus statement from the Association of Anaesthetists, Association of British Clinical Diabetologists, British Obesity and Metabolic Surgery Society, Centre for Perioperative Care, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care, Royal College of Anaesthetists, Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia and UK Clinical Pharmacy Association. *Anaesthesia*. 2025;80(4):412–424. <https://doi.org/10.1111/anae.16541>.
32. Van Zuylen ML, Siegelar SE, Plummer MP, Deane AM, Hermanides J, Hulst AH. Perioperative management of long-acting glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: concerns for delayed gastric emptying and pulmonary aspiration. *Br J Anaesth*. 2024;132(4):644–648. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.01.001>.
33. Yao R, Gala KS, Ghusn W, Abboud DM, Wallace FK, Vargas EJ. Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Bowel Preparation for Colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(6):1154–1157. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002564>.
34. Каронова ТЛ, Михайлова АА, Мурашева АВ, Лаевская МЮ, Шляхто ЕВ. В помощь практикующему врачу: что нужно знать о подготовке к эндоскопическим и оперативным вмешательствам пациентов на терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. *ПМЖ*. 2025;2(2):21–26. <https://doi.org/10.32364/2225-2282-2025-2-4>.
35. Kononova TL, Mikhailova AA, Murasheva AB, Laevskaya MYu, Shlyakhto EV. To help a practicing doctor: what you need to know about the preparation for endoscopic and surgical interventions of patients on therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *RMJ*. 2025;2(2):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2225-2282-2025-2-4>.
36. Sen S, Potnuru PP, Hernandez N, Goehl C, Praestholm C, Sridhar S, Nwokolo OO. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and residual gastric content before anaesthesia. *JAMA Surg*. 2024;159(6):660–667. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2024.0111>.
37. Santos LB, Mizubuti GB, da Silva LM, Silveira SQ, Nersessian RSF, Abib ACV et al. Effect of various perioperative semaglutide interruption intervals on residual gastric content assessed by esophagogastroduodenoscopy: A retrospective single center observational study. *J Clin Anesth*. 2024;99:111668. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2024.111668>.
38. Stubbs DJ, Levy N, Dhatariya K. The rationale and the strategies to achieve perioperative glycaemic control. *BJA Educ*. 2017;17:185–193. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw071>.
39. Shiffermiller J, Anderson M, Thompson R. Postoperative Length of Stay in Patients With Stress Hyperglycemia Compared to Patients With Diabetic Hyperglycemia: A Retrospective Cohort Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2024;18(3):556–561. <https://doi.org/10.1177/19322968241232695>.
40. King WC, Hinerman AS, Belle SH, Wahed AS, Courcoulas AP. Comparison of the Performance of Common Measures of Weight Regain After Bariatric Surgery for Association With Clinical Outcomes. *JAMA*. 2018;320(15):1560–1569. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14433>.
41. Redmond IP, Shukla AP, Aronne LJ. Use of Weight Loss Medications in Patients after Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep*. 2021;10(2):81–89. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00425-1>.
42. Lautenbach A, Wernecke M, Huber TB, Stoll F, Wagner J, Meyhöfer SM et al. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric

- Surgery-a Retrospective Analysis. *Obes Surg.* 2022;32(10):3280–3288. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06211-9>.
41. Nie Y, Zhang Y, Liu B, Meng H. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Suboptimal Initial Clinical Response and Weight Gain Recurrence After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2025;35(3):808–822. <https://doi.org/10.1007/s11695-025-07733-8>.
 42. Çalik Başaran N, Dotan I, Dicker D. Post metabolic bariatric surgery weight regain: the importance of GLP-1 levels. *Int J Obes.* 2025;49(3):412–417. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01461-2>.
 43. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight.* 2020;5(6):e133429. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429>.
 44. Llewellyn DC, Logan Ellis H, Aylwin SJB, Oštarijaš E, Green S, Sheridan W et al. The efficacy of GLP-1RAs for the management of postprandial hypoglycemia following bariatric surgery: a systematic review. *Obesity.* 2023;31(1):20–30. <https://doi.org/10.1002/oby.23600>.
 45. Ilanga M, Heard JC, McClintic J, Lewis D, Martin G, Horn C et al. Use of GLP-1 agonists in high risk patients prior to bariatric surgery: a cohort study. *Surg Endosc.* 2023;37(12):9509–9513. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10387-1>.
 46. Alrasheed T, Alrabiah A, AlBishi LA. Practical guide: Glucagon-like peptide-1 and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2024;15(3):331–347. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v15.i3.331>.
 47. Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E, Annabi FA, Eckel RH, Ba-Essa EM et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001248. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001248>.
 48. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, Castro A, Cebrán-Cuenca A, de Torres-Sánchez A et al. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J Clin Med.* 2023;12(1):145. <https://doi.org/10.3390/jcm12010145>.
 49. Nakatani Y, Maeda M, Matsumura M, Shimizu R, Banba N, Aso Y et al. Effect of GLP-1 receptor agonist on gastrointestinal tract motility and residue rates as evaluated by capsule endoscopy. *Diabetes Metab.* 2017;43(5):430–437. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.05.009>.
 50. Brubaker PL, Drucker DJ, Asa SL, Swallow C, Redston M, Greenberg GR. Prolonged gastrointestinal transit in a patient with a glucagon-like peptide (GLP)-1- and -2-producing neuroendocrine tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3078–3083. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8584>.
 51. Ueda P, Wintzell V, Melbye M, Eliasson B, Söderling J, Gudbjörnsdóttir S et al. Use of DPP4 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Intestinal Obstruction: Scandinavian Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(6):1226–1237.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.08.034>.
 52. Jalleh RJ, Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Umapathysivam MM, Wu T et al. Physiology and Pharmacology of Effects of GLP-1-based Therapies on Gastric, Biliary and Intestinal Motility. *Endocrinology.* 2024;166(1):bqae155. <https://doi.org/10.1210/endo/bqae155>.
 53. Stokes CS, Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med.* 2021;37(4):254–260. <https://doi.org/10.1159/000516418>.
 54. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):513–519. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0338>.
 55. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011;141(1):150–156. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.018>.
 56. Ayoub M, Chela H, Amin N, Hunter R, Anwar J, Tahan V, Daglilar E. Pancreatitis Risk Associated with GLP-1 Receptor Agonists, Considered as a Single Class, in a Comorbidity-Free Subgroup of Type 2 Diabetes Patients in the United States: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Clin Med.* 2025;14(3):944. <https://doi.org/10.3390/jcm14030944>.
 57. Ayoub M, Faris C, Juranovic T, Chela H, Daglilar E. The Use of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Does Not Increase the Risk of Pancreatic Cancer: A U.S.-Based Cohort Study. *Cancers.* 2024;16(9):1625. <https://doi.org/10.3390/cancers16091625>.
 58. Winzler B, da Conceição I, Refardt J, Sailer CO, Dutilh G, Christ-Crain M. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on fluid intake in healthy volunteers. *Endocrine.* 2020;70(2):292–298. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02394-2>.
 59. McKay NJ, Galante DL, Daniels D. Endogenous glucagon-like peptide-1 reduces drinking behavior and is differentially engaged by water and food intakes in rats. *J Neurosci.* 2014;34(49):16417–16423. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3267-14.2014>.
 60. Mann JFE, Hansen T, Idorn T, Leiter LA, Marso SP, Rossing P et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(11):880–893. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30313-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30313-2).
 61. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):889–897. <https://doi.org/10.1111/dom.13172>.
 62. Simó R, Hernández C. GLP-1R as a target for the treatment of diabetic retinopathy: friend or foe? *Diabetes.* 2017;66(6):1453–1460. <https://doi.org/10.2337/db16-1364>.
 63. Jingi AM, Tankeu AT, Ateba NA, Noubiap JJ. Mechanism of worsening diabetic retinopathy with rapid lowering of blood glucose: the synergistic hypothesis. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):63. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0213-3>.
 64. Kennedy A, Frank RN. The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Curr Eye Res.* 2011;36(2):168–177. <https://doi.org/10.3109/02713683.2010.521968>.
 65. Cai CX, Hribar M, Baxter S, Goetz K, Swaminathan SS, Flowers A et al. Semaglutide and Nonarterial Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *JAMA Ophthalmol.* 2025;143(4):304–314. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.6555>.
 66. Bea S, Son H, Bae JH, Cho SW, Shin JY, Cho YM. Risk of thyroid cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(1):108–117. <https://doi.org/10.1111/dom.1529>.
 67. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care.* 2023;46(2):384–390. <https://doi.org/10.2337/dc22-1148>.
 68. Hu W, Song R, Cheng R, Liu C, Guo R, Tang W et al. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol.* 2022;13:927859. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927859>.
 69. Салухов ВВ, Кадин ДВ. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. *Медицинский совет.* 2019;(4):94–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>.
 70. Salukhov VV, Kadin DV. Obesity as an oncological risk factor. Literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(4):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>.
 71. Levy S, Attia A, Elshazli RM, Abdelmaksoud A, Tatum D, Alish H, Toraih EA. Differential Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Cancer Risk in Obesity: A Nationwide Analysis of 1.1 Million Patients. *Cancers.* 2024;17(1):78. <https://doi.org/10.3390/cancers17010078>.
 72. Bartelt K, Joyce B, Gracianette M, Bryer E. No Increased Risk for Thyroid Cancer in Diabetic Patients Prescribed GLP-1 Medications Compared to Those Prescribed Insulin. *Epic Research.* 2025. Available at: <https://epicresearch.org/articles/no-increased-risk-for-thyroid-cancer-in-diabetic-patients-prescribed-glp-1-medications-compared-to-those-prescribed-insulin>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов, Г.Р. Галстян

Написание текста – В.В. Салухов, Г.Р. Галстян, Ю.Ш. Халимов, И.Г. Бакулин, Д.В. Черкашин, Ф.Е. Шадричев

Сбор и обработка материала – В.В. Салухов, Н.А. Сухоцкая

Обзор литературы – В.В. Салухов, Ю.Ш. Халимов

Анализ материала – В.В. Салухов, Г.Р. Галстян, Ю.Ш. Халимов, И.Г. Бакулин, Д.В. Черкашин, Ф.Е. Шадричев

Редактирование – В.В. Салухов, Г.Р. Галстян, Ю.Ш. Халимов

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, Г.Р. Галстян, Ю.Ш. Халимов, И.Г. Бакулин, Д.В. Черкашин, Ф.Е. Шадричев, Н.А. Сухоцкая

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov, Gagik R. Galstyan

Text development – Vladimir V. Salukhov, Gagik R. Galstyan, Iurii Sh. Khalimov, Igor G. Bakulin, Dmitriy V. Cherkashin, Fedor E. Shadrichev

Collection and processing of material – Vladimir V. Salukhov, Nina A. Sukhotskaia

Literature review – Vladimir V. Salukhov, Iurii Sh. Khalimov

Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Gagik R. Galstyan, Iurii Sh. Khalimov, Igor G. Bakulin, Dmitriy V. Cherkashin, Fedor E. Shadrichev

Editing – Vladimir V. Salukhov, Gagik R. Galstyan, Iurii Sh. Khalimov

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Gagik R. Galstyan, Iurii Sh. Khalimov, Igor G. Bakulin, Dmitriy V. Cherkashin, Fedor E. Shadrichev, Nina A. Sukhotskaia

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор; президент общественной организации инвалидов «Российская диабетическая ассоциация»; руководитель экспертного центра, заведующий отделением диабетической стопы, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11; <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; galstyanagagik964@gmail.com

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; yushkha@gmail.com

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>; igbakulin@yandex.ru

Черкашин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>; cherkashin_dmitr@mail.ru

Шадричев Федор Евгеньевич, к.м.н., заведующий офтальмологическим отделением, Городской консультативно-диагностический центр №1; 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10д; ассистент кафедры офтальмологии имени профессора Ю.С. Астахова, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-7790-9242>; shadrichev_dr@mail.ru

Сухоцкая Нина Александровна, «Герофарм»; 191119, Россия, Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9; <https://orcid.org/0009-0008-4862-7722>; nina_suhocky@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department of Postgraduate Education (Refresher Course) in General Practice and Clinic named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Gagik R. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Expert Center of the Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Head of the Diabetic Foot Department, President of the All-Russian Public Organization of Disabled People Russian Diabetes Association; <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; galstyanagagik964@gmail.com

Iurii Sh. Khalimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology and Cardiology Courses and Academician G.A. Lang Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; yushkha@gmail.com

Igor G. Bakulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>; igbakulin@yandex.ru

Dmitriy V. Cherkashin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>; cherkashin_dmitr@mail.ru

Fedor E. Shadrichev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, City Consultative Diagnostic Center No. 1; 10d, Sikeyros St., St Petersburg, 194354, Russia; Assistant of the Department of Ophthalmology named after Professor Yu.S. Astakhov, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7790-9242>; shadrichev_dr@mail.ru

Nina A. Sukhotskaia, Geropharm; 9, Zvenigorodskaya St., St Petersburg, 191119, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4862-7722>; nina_suhocky@mail.ru