

УДК 616-056.52

DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2024-3-37>

Гастроінтестинальні ефекти агоністів рецепторів інкретинових гормонів. Огляд



С. М. Ткач, О. Е. Третяк, В. Б. Доготар

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України, Київ*

Агоністи рецепторів інкретинових гормонів, таких як глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) і глюкозозалежний інсулінотропний пептид (GIP), широко застосовують у комплексному лікуванні цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та ожиріння в усьому світі. Зростає занепокоєння, що лікарі різних спеціальностей, задіяні в лікуванні цих захворювань, недостатньо ознайомлені як із клінічними наслідками, так і з небажаними ефектами зазначеного класу лікарських засобів. Установлено, що при застосуванні агоністів рецепторів (AP) інкретинів у лікуванні ЦД2, надмірної маси тіла та ожиріння найчастіше реєструють їх гастроінтестинальні побічні ефекти, які можуть нівелювати значні переваги цих препаратів для зниження маси тіла та поліпшення кардіометаболічного статусу, а також обмежити їх застосування у високих дозах.

Інкретинові гормони та їхня дія на насичення та глікемічний контроль

Поживні речовини, які надходять із їжею, особливо багаті на жири та вуглеводи, стимулюють секрецію пептидних гормонів, які беруть участь у процесі травлення, регуляції апетиту та рівня глюкози в крові [6]. Інкретинові гормони GLP-1 та GIP є метаболічними гормонами, що виділяються з епітеліальних кишкових L-клітин (розташованих у клубовій та товстій кишках) і K-клітин (розташованих у проксимальному відділі тонкої кишки) відповідно. Ці гормони виділяються в кров після прийому

їжі, стимулюючи секрецію інсуліну з панкреатичних β -клітин у глюкозозалежний спосіб [8].

Інсулінотропні ефекти GLP-1 опосередковуються GLP-1 рецепторами, розташованими не лише в β -клітинах підшлункової залози, а також у кишечнику, підшлунковій залозі, стовбурі мозку, гіпоталамусі та блукаючих аферентних нервах. Ці ефекти беруть участь у посередництві відчуття насичення [6, 8]. Крім того, GLP-1 пригнічує секрецію глюкагону з клітин острівців підшлункової залози під час голодування, підтримуючи нормоглікемію у хворих на ЦД2. Втрата маси тіла у відповідь на активацію рецептора GLP-1 є багатофакторною (стимуляція центрів контролю апетиту в мозку, уповільнення спорожнення шлунка і підсилення відчуття постпрандіальної повноти, щоб зменшити споживання їжі завдяки синергійній дії на центральну регуляцію насичення) [11].

Ендогенний GLP-1 має дуже короткий період напіввиведення (близько 2 хв), але хімічна модифікація його структури, наприклад, видалення сайту деградації GLP-1 ферментом дипептидилпептидазою IV і структурні зміни, такі як амінокислотні заміни в N-кінцевій послідовності, сприяли появі препаратів зі значно довшим періодом напіввиведення. Такі модифікації дають змогу краще контролювати глікемію та підсилити постпрандіальне насичення, що сприяє втраті маси тіла [6]. Спершу було розроблено препарати короткої дії (період напіввиведення близько — 3 год) — ексенатид і ліксисенатид.

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., гол. співр. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень. E-mail: tkachsergio@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>;
Третяк Олена Едуардівна, к. мед. н., зав. відділу нейроендокринології та загальної ендокринології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3838-9715>; **Доготар Валерій Борисович**, к. мед. н., ст. наук. співр., зав. приймального відділення. ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-9143-3482>

Згодом створено інші модифікації молекулярної структури GLP-1, що збільшило період напіввиведення та дає змогу вводити препарати підшкірно (п/ш) щодня або щотижня (мікросферна інкапсуляція полімеру, що біологічно деградує, полілактогіколева кислота для ексенатиду, ковалентна кон'югація з альбуміном людини для альбіглутиду, ковалентна кон'югація з IgG4-Fc людини та тяжкий ланцюг для дулаглутиду, додавання бічного ланцюга жирної кислоти, що дає змогу зв'язуватися з циркулюючим альбуміном, для ліраглутиду та додавання гідрофільного спейсера й бічного ланцюга жирної кислоти для семаглутиду) [14].

Дія GIP на β -клітини підшлункової залози аналогічна такій GLP-1, оскільки його основна роль полягає в інкретиновій гормональній залежній від глюкози секреції інсуліну у відповідь на прийом поживних речовин [4]. Однак на відміну від GLP-1, який пригнічує секрецію глюкагону, GIP підвищує виділення глюкагону й демонструє позапанкреатичні ефекти, такі як підсилення ліпогенезу, формування кісткової тканини та зниження резорбції кісток, а на рівні центральної нервової системи GIP відіграє певну роль у проліферації та модифікації поведінки нервових клітин-попередників [28]. Оскільки немає чітких доказів наявності рецепторів GLP-1 або GIP у печінці, вважається, що через багатофакторні, невивчені повністю механізми, GIP збільшує секрецію інсуліну та глюкагону в підшлунковій залозі та опосередковано пригнічує глікогеноліз у печінці [4, 10]. Ця гіпотеза була перевірена лише в дослідженнях на моделях з використанням тварин [28]. Однак є докази того, що природний антагоніст GIP — $GIP(3-30)NH_2$, знижує індуковану GIP секрецію інсуліну, не впливаючи на інші гормони, такі як глюкагон у плазмі, GLP-1 або соматостатин [8].

Агоністи інкретину

Існує 7 схвалених Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими препаратами США (FDA) AP інкретинів, доступних для клінічного використання (таблиця) [8]. Вплив цих препаратів на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) і печінку є суттєвим та має значення в клінічній практиці гастроентерології та гепатології.

Вплив GLP-1 та агоністів рецептора GLP-1 на шлунково-кишковий тракт

Фармакологічні ефекти. GLP-1 збільшує акомодацию шлунка шляхом активації вагусних аферентів, а їх ефект втрачається за наявності вагусної

денервації у хворих на ЦД2. Крім того, GLP-1 спричинює затримку спорожнення шлунка та збільшення акомодатії шлунка. Останнє пов'язане з більшою затримкою їжі в проксимальному відділі шлунка та загальною затримкою спорожнення шлунка [6, 8]. Дійсно, GLP-1 (1,2 пмоль/(кг·хв)) знижує прискорення спорожнення шлунка, спричинене гіпоглікемією. Також є докази того, що дози GLP-1, що сповільнюють спорожнення шлунка, можуть навіть переважати його інсулінотропні ефекти [11, 44]. Сповільнення спорожнення шлунка вперше було продемонстровано за допомогою радіосцинтиграфічного спорожнення шлунка від твердої їжі у відповідь на лікування AP GLP-1 короткої дії ексенатидом (5 мг п/ш двічі на добу щодня) протягом 30 днів. Коли почали застосовувати ліраглутид, то дозу поступово титрували до 3 мг/добу впродовж 16 тиж, що призводило до помітної затримки спорожнення шлунка [26]. Існує гіпотеза, що при застосуванні AP GLP-1 тривалої дії з часом спостерігається зменшення ефекту щодо сповільнення спорожнення шлунка через тахіфілаксію, задокументованої при використанні GLP-1, ліраглутиду, семаглутиду і щотижнево ексенатиду [22, 23, 26, 35]. Однак при ЦД2 порівняння ефектів ліксисенатиду і ліраглутиду (AP GLP-1 короткої та тривалої дії, відповідно) на спорожнення шлунка показало чисельно повільніше спорожнення при застосуванні ліксисенатиду [32]. Ексенатид короткої дії також пригнічує моторику тонкої кишки, сповільнюючи транзит [22].

Побічні ефекти. Найпоширеніші побічні ефекти (ПЕ) AP інкретинів — це шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея та запор). Порівняння ПЕ усіх доступних AP GLP-1 щодо ШКТ і спорожнення шлунка як первинних результатів не проводили. Нижче наведено приклади шлунково-кишкових ПЕ, задокументованих при застосуванні AP GLP-1. У дослідженні SUSTAIN 10 при п/ш введенні семаглутиду 52 % пацієнтів повідомили про шлунково-кишкові ПЕ порівняно з 35 % у групі плацебо, ці ПЕ іноді призводили до передчасного припинення лікування [9]. Побічна дія на ШКТ також дуже поширена при застосуванні пероральних AP GLP-1 [27]. Пероральний семаглутид (схвалений для лікування ЦД2) у дозі 25 і 50 мг/добу, був пов'язаний із нудотою у 27 % пацієнтів і блюванням у 18 %. У пацієнтів з ожирінням без ЦД2 при лікуванні 50 мг перорального семаглутиду, 52 % хворих відзначили нудоту, 24 % — блювання, 28 % — запор і 27 % — діарею [42]. Поздовжня оцінка шлунково-кишкових ПЕ під час 68-тижневого

Таблиця

Затверджені FDA інкретинові агоністи для лікування цукрового діабету 2 типу та ожиріння (з модифікацією)

Препарат	Доза/шлях введення	Механізм дії	Показання	Період напіввиведення
Агоністи рецепторів GLP-1 короткої дії				
Ексенатид (Byetta®)	2 рази на добу п/ш	↑ Глюкозозалежна секреція інсуліну з панкреатичних β-клітин Пригнічення секреції глюкагону Сповільнення спорожнення шлунка	Контроль глікемії при ЦД2	2,4 год
Агоністи рецепторів GLP-1 тривалої дії п/ш				
Ліраглутид (Victoza®)	1 раз на добу п/ш	↑ Глюкозозалежна секреція інсуліну з панкреатичних β-клітин Пригнічення секреції глюкагону Сповільнення спорожнення шлунка	Контроль глікемії при ЦД2	13 год
Семаглутид (Ozempic® Wegovy®)	1 раз на тиждень п/ш		Дорослі з ожирінням	7 діб
Дулаглутид (Trulicity®)			Контроль глікемії при ЦД2	5 діб
Ексенатид ER (Bydureon®)				8—16 год
Пероральні агоністи рецепторів GLP-1 тривалої дії				
Семаглутид PO (Rybelsus®)	1 раз на добу перорально	↑ Глюкозозалежна секреція інсуліну з панкреатичних β-клітин Пригнічення секреції глюкагону Сповільнення спорожнення шлунка	Контроль глікемії при ЦД2	7 діб
Подвійні анюісти рецепторів GIP/GLP-1 тривалої дії				
Тірзепатид (Mounjaro®)	Ін'єкції 1 раз на тиждень	↑ Відповідь на інсулін ↑ Інсуліночутливість Пригнічення секреції глюкагону ↑ Насиченість	Контроль глікемії при ЦД2	5 діб

випробування семаглутиду п/ш один раз на тиждень у дорослих з надмірною масою тіла або ожирінням виявила, що шлунково-кишкові ПЕ можуть розвинути у будь-який час після рандомізації до 68-го тижня, з середньою тривалістю нудоти 8 днів і блювання протягом 2 днів [45]. Ці ПЕ є потенційними причинами припинення лікування в будь-який час до 68-го тижня.

Зв'язок шлунково-кишкових побічних ефектів із втратою маси тіла. Шлунково-кишкові ПЕ спричиняли, але не були домінуючими детермінантами втрати маси тіла. Більшість випадків схуднення були вторинними щодо ефекту самого препарату [32]. У дослідженнях PIONEER 1, 4 та 5 пероральний семаглутид щотижнево застосовували у дозах 7 та 14 мг при ЦД2. Підтверджено асоціацію втрати маси тіла зі значними шлунково-кишковими ПЕ, хоча це не було основним чинником втрати маси тіла [46]. Метааналіз близько 25 тис. пацієнтів, залучених до

64 досліджень AP GLP-1, виявив асоціацію між ризиком появи нудоти з абсолютною надмірною втратою маси тіла порівняно з плацебо [42, 43].

Значення шлунково-кишкових ПЕ також підтверджено двома систематичним оглядами та метааналізами. Так, Z. Z. Htike та співавт. повідомили, що ексенатид пролонгованого вивільнення мав менше повідомлень про нудоту та блювання порівняно з ліраглутидом і дулаглутидом [17]. K. Vosoughi та співавт. в аналізі, в який було залучено 64 рандомізованих контрольованих випробування і 27 018 пацієнтів, показали, що в цілому AP GLP-1 були пов'язані зі збільшенням кількості пацієнтів із нудотою (відносний ризик (BP) 2,75 [95 % ДІ 2,44—3,09]) і блюванням (BP 3,22 [95 % ДІ 2,74—3,78]) порівняно з плацебо [42].

Вплив GIP на шлунково-кишковий тракт

Інсулінотропний ефект GIP (період напіввиведення якого з плазми становить близько 7 хв) порушується

в пацієнтів із ЦД 2. Інфузія GIP протягом 6 год призвела до збільшення майже втричі постпрандіальних рівнів GIP та не виявила суттєвого впливу на спорожнення шлунка при проведенні ^{13}C -дихального тесту з октановою кислотою [4, 6]. Ефекти AP GIP перевірено при поєднанні з іншими AP інкретинів. Дослідження SURPASS і SURMOUNT (72 тиж) показали, що подвійні AP GLP-1/GIP (також відомі як «твінкретини») були ефективнішими для контролю глікемії при ЦД2 та зменшення близько 25 % маси тіла [18, 19, 33]. Ці результати пояснюються синергічним ефектом поєднання цих двох AP інкретинів.

S. Urva та співавт. вивчали вплив на спорожнення шлунка подвійного AP GLP-1/GIP тирзепатиду (єдиний схвалений FDA США подвійний агоніст) порівняно з селективним AP GLP-1 дулаглутидом та плацебо у здорових людей на основі абсорбції ацетамінофену (є субоптимальним тестом для визначення спорожнення від твердих речовин) [41]. Дослідження виявило схожу затримку початкового спорожнення ацетамінофену вже після першої дози тирзепатиду і дулаглутиду. Щоправда, неодноразове призначення тирзепатиду у дозі 5 мг протягом кількох тижнів було пов'язано з розвитком тахіфілаксії. Крім того, ті ж автори виявили, що AP GIP тривалої дії не впливали на спорожнення шлунка від напіврідкої їжі у мишей на відміну від AP GLP-1. Автори припустили, що цей ефект може мати потенційну користь для зниження маси тіла та меншу кількість шлунково-кишкових ПЕ, що спостерігаються при застосуванні тирзепатиду [41]. Однак нудота при дозах 10 і 15 мг тирзепатиду була в 20 і 22 % пацієнтів з ожирінням та ЦД2 у фазі III дослідження SURMOUNT-2 [13].

Вплив агоністів інкретину на захворювання печінки

Поширеність метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) зростає в усьому світі. У багатьох країнах це стало основною причиною термінальної стадії захворювання печінки та основним показанням до трансплантації печінки. Точних патологічних механізмів МАСХП досі не встановлено, але припускають, що розвиток жирової хвороби печінки спричинює резистентність до інсуліну, а прогресування відбувається через печінковий ліпогенез і ліполіз з периферичних жирових тканин та через збільшення доставки вільних жирних кислот до печінки [34]. Не існує остаточно затвердженого лікування МАСХП, хоча основою ведення таких хворих є модифікація способу життя за допомогою дієти та

фізичних вправ. Проте лікування AP інкретину продемонструвало значну втрату маси тіла, що є корисним для зменшення жиру в печінці та важливою метою лікування МАСХП. Вважається, що вплив AP GLP-1 на печінку непрямий, тому що існує гіпотеза про те, що рецептори GLP-1 у печінці відсутні, як це було продемонстровано в дослідженні печінки у приматів [33]. Однак, його непрямий вплив на інші органи може впливати на асоційовані із МАСХП супутні захворювання, зокрема, серцево-судинну патологію [16]. Нещодавні дослідження з ексенатидом, ліраглутидом і дулаглутидом показали, що зменшення вісцерального жиру поліпшує печінкові ферменти (аспартат-аміотрансфераза і аланінаміотрансфераза) і знижує активність стеатозу печінки [3, 25, 29]. Показано також гістологічне поліпшення метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ) при лікуванні семаглутидом. Однак у цьому дослідженні не було значної міжгрупової різниці з наявним фіброзом печінки [12, 25, 29]. Тривають дослідження інших препаратів, націлених на численні інкретинові та інкретиноподібні рецептори, а також розробляють низку нових терапевтичних підходів при МАСХП.

Ще одна перевага AP GLP-1 була запропонована для лікування захворювань печінки, пов'язаних із вживанням алкоголю. Доклінічні дослідження показали, що AP GLP-1 можуть зменшити потяг до алкоголю та його споживання шляхом послаблення здатності алкоголю активувати мезолімбічну систему дофаміну в гризунів [21]. У клінічних дослідженнях генетична варіація в гені рецептора GLP-1 була пов'язана з алкогольною залежністю у людей; на жаль, підтвердження цих результатів в інших дослідженнях досягнуто не було [8]. За даними М. К. Klausen та співавт., ексенатид не змінював прийому алкоголю пацієнтами з нормальною масою тіла, але показав помірне зниження споживання алкоголю в пацієнтів з індексом маси тіла 30 кг/м² [23]. Використання AP GLP-1 RA за цим показанням має обмеження (небажана додаткова втрата маси тіла в пацієнтів, які вже можуть недоїдати, і потенційний ризик розвитку панкреатиту, для якого ця категорія населення має вищий ризик).

Побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту та їхнє значення для клінічної практики

Найчастіше ПЕ терапії AP інкретинів є поява симптомів з боку ШКТ (нудота, блювання, діарея і запор). У багатьох дослідженнях ПЕ є, ймовірно, дозозалежними, більшість з них спостерігаються

під час збільшення дози і зазвичай поліпшуються при постійному використанні, хоча механізми такого поліпшення не з'ясовані [40]. У 7 дослідженнях PIONEER учасникам було дозволено коригувати дози перорального семаглутиду залежно від ефективності та переносності. Виявилося, що 9 % з них припинили прийом препарату через шлунково-кишкові ПЕ, деякі навіть після першого застосування в початковій дозі 3 мг/добу. Імовірно, існує мінливість у часі розвитку несприятливих станів у пацієнтів, що може бути пов'язано з фармакокінетикою, наприклад, середнім часом досягнення максимальної концентрації препарату [28, 31]. J. P. H. Wilding та співавт. показали, що шлунково-кишкові ПЕ можуть виникнути в будь-який час протягом 68 тиж дослідження, навіть через тривалий час після того, як шляхом титрування встановлено оптимальну дозу [48]. Тому нині рекомендують індивідуальний підхід для встановлення дози, яка забезпечить користь від препарату з мінімальним ризиком виникнення ПЕ. Згідно з рекомендаціями регулюючих органів, цього можна досягти, починаючи лікування з нижчих доз і титруючи їх з рекомендованою швидкістю, але з повільнішим титруванням для індукції толерантності перед застосуванням вищих доз, що допомагає мінімізувати ризики потенційних ПЕ. Загалом хворим слід ознайомитися з очікуваним ефектом раннього насичення, коли може виникати нудота, якщо пацієнт спробує поїсти після відчуття насичення. Це також рекомендується пацієнтам, у яких розвиваються шлунково-кишкові ПЕ. Вони мають змінити раціон, зменшивши споживання м'яса, жирної їжі та вміст неперетравлюваної сироваткової клітковини, як рекомендовано для пацієнтів із гастропарезом [7]. Якщо пацієнт продовжує відчувати ПЕ, то зменшення дози до найменшої стерпної може зменшити симптоми.

Цікаво, що один з метааналізів показав, що одночасне використання метформіну й AP GLP-1 підвищує ризик нудоти та блювання [5]. Таким чином, слід перевіряти всі препарати, що приймає пацієнт, та узгоджувати їх застосування з фахівцем. Порівняльні дослідження різних AP GLP-1 виявили, що загалом агенти тривалої дії були пов'язані з меншою частотою нудоти та блювання, але більшою частотою діареї, ніж агенти короткої дії [5]. Щоб поліпшити комплаєнс і прихильність до лікування, необхідне відповідне навчання пацієнтів щодо ПЕ, а також ретельний моніторинг та подальше спостереження.

Імовірно, що зазначені препарати можуть ще більше потенціювати симптоми діабетичного гастропарезу

в пацієнтів, в яких він не був раніше діагностований. Таким чином, у цій популяції як альтернатива може знадобитися інша терапія супутнього ожиріння, наприклад, застосування фентерміну/топірамату.

Після того, як AP GLP-1 були вперше представлені в клініці, було занепокоєння щодо розвитку такого ПЕ, як гострий панкреатит. Пізніше в популяційних дослідженнях розвиток гострого панкреатиту було проаналізовано у великій популяції хворих із серцево-судинною патологією. Підвищеного ризику розвитку панкреатиту не виявлено, а коефіцієнт небезпеки цього ПЕ істотно не відрізнявся від 1,0 [1, 28]. Є підозра, що до розвитку гострого панкреатиту при застосуванні AP GLP-1 міг призвести підвищений рівень амілази/ліпази, разом зі неспецифічним болем у животі, що не обов'язково було пов'язане з результатами візуалізації, які підтверджують діагноз [28, 35]. Однак, у дослідженні SUSTAIN 3 зареєстровано 6 випадків жовчнокам'яної хвороби в групі семаглутиду та 2 випадки у групі ексенатиду з пролонгованим вивільненням [2]. Крім того, утворення каменів у жовчному міхурі може відбуватися на тлі швидкої втрати маси тіла.

Агоністи інкретину та періопераційне ведення хворих

Занепокоєння також викликає застосування AP GLP-1 щодо періопераційного ведення хворих, оскільки збільшення залишкового вмісту шлунка в пацієнтів, які отримували AP GLP-1, підвищує ризик аспірації в цих пацієнтів. Універсальна рекомендація щодо препаратів для хворих на ЦД2 у доопераційний період — прийом препаратів у день процедури, враховуючи короткий період їх напіврозпаду. Однак із введенням у клінічну практику AP GLP-1 з довшим періодом напіврозпаду доопераційне ведення було переглянуто. В одному невеликому дослідженні оцінювали результати ультразвукового дослідження (УЗД) шлунка після 10-годинного голодування в пацієнтів, які приймали семаглутид для лікування ожиріння. У дослідженні порівнювали пацієнтів, що мали «повний шлунок» (наявність прозорого рідкого вмісту (1,5 мл/кг) або твердої речовини в шлунку з пацієнтами, які не приймали AP GLP-1. У положеннях на боці та лежачи відповідно 90 і 70 % пацієнтів групи семаглутиду ідентифікували наявність твердої речовини в шлунку порівняно з 10 % пацієнтів групи контролю (обидва статистично значущі). Це призвело до висновку, що у групі семаглутиду був підвищений ризик аспірації [38].

Лише кілька досліджень оцінювали вплив AP GLP-1 під час серцевої та несерцевої хірургії. Вони показали їхню ефективність у контролі рівня глюкози, але зі збільшенням кількості повідомлень про доопераційну нудоту, яка також підвищує ризик аспірації. Однак досі немає жодних досліджень, проведених під час операцій або процедур, пов'язаних зі ШКТ. Американське товариство періопераційної оцінки та вдосконалення якості провело критичний огляд літератури та створили консенсусну рекомендацію, яка пропонує продовжувати AP GLP-1 до дня операції, якщо пацієнти не мають симптомів захворювань ШКТ або вони були пов'язані з хірургічними захворюваннями ШКТ. Також було рекомендовано AP GLP-1 більш тривалої дії застосовувати останній раз за 7 днів до операції з моніторингом протидіабетичного режиму у хворих на ЦД2. Всім іншим пацієнтам було рекомендовано проводити лікування AP GLP-1 зранку до операції [30].

Проте, найновіші вказівки, що ґрунтуються на консенсусі Американського товариства анестезіологів, дали дещо інші рекомендації у відповідь на занепокоєння затримкою спорожнення шлунка та ризиком аспірації. Враховуючи те, що період напіврозпаду більшості AP GLP-1 тривалої дії становить приблизно 5 днів, слід рекомендувати пацієнтам, які отримують такі засоби, та яким необхідно пройти планову операцію, припинити їх прийом за тиждень до та через 1 день після операції. Деякі фахівці вважають, що прийом AP інкретинів пролонгованої дії слід припинити приблизно за 4 тиж до операції (що в 5—6 разів перевищує період напіввиведення цих препаратів). У контексті ожиріння як показання для їх прийому це не повинно бути пов'язане з будь-яким занепокоєнням. Однак у пацієнтів із ЦД2 важливо за рекомендаціями лікаря-діабетолога забезпечити альтернативне лікування, наприклад, прийом бігуанідів (метформін) або інгібіторів SGLT2 (дапагліфлозин) або, за необхідності, інсуліну [8].

Крім того, у пацієнтів, які потребують термінової чи екстреної операції та отримують GLP-1, слід перевіряти, чи має пацієнт повний шлунок і вживати відповідних запобіжних заходів. Наприклад, важливо розглянути можливість проведення УЗД біля ліжка хворого для перевірки наявності залишків шлункового вмісту [15]. Крім того, внутрішньовенно введений еритроміцин швидко позбавляє від їжі, навіть неперетравлюваних твердих речовин зі шлунка. Стандартна доза еритроміцину становить 3 мг/кг внутрішньовенно протягом 45 хв [8].

Майбутні дослідження

Очікується, що незабаром буде схвалено багато інших AP інкретинів, що поповнять арсенал терапевта. Наприклад, дані фази IIb дослідження тирзепатиду клінічно підтвердили концепцію комбінованого агонізму рецепторів GIP/GLP-1, що ефективно знижує масу тіла і забезпечує контроль глікемії, а також асоціюється з додатковими корисними ефектами в інших системах органів. Аналогічно підшкірний засіб ретатрутид, що діє на три рецептори інкретину (GLP-1/GIP/глюкагон), а також пероральні неопептидні селективні агоністи GLP-1 також ефективні для зниження маси тіла та контролю глікемії, хоча й асоціюються з ПЕ з боку ШКТ [36,37]. Майбутні дослідження слід зосередити на об'єктивній оцінці всіх цих агентів, а також тих, що схвалені для спорожнення шлунка від твердих речовин. Іншим напрямом майбутніх досліджень має стати перевірка алгоритму з використанням УЗД на місці надання допомоги для ідентифікації затримки спорожнення шлунка з подальшим внутрішньовенним введенням еритроміцину, який є ефективним при порушеннях моторики верхніх відділів ШКТ у пацієнтів, що отримують AP інкретинів. Цей алгоритм слід оцінити в періопераційний та післяопераційний період в умовах шлунково-кишкових операцій і процедур, які передбачають маніпуляції з кишечником, що може спричинити післяопераційну кишкову непрохідність. Дослідження також мають з'ясувати, чи має AP інкретинів додаткові шкідливі взаємодії з анестетиками під час глибокої седації.

Таким чином, гастроентерологи, гематологи, ендокринологи та лікарі інших спеціальностей мають знати про сучасні можливості лікування ожиріння, коли пацієнти звертаються до них для схуднення або з приводу гастроінтестинальних ПЕ препаратів від ожиріння. Хоча побічні ефекти з боку ШКТ характерні для цього класу препаратів, це зазвичай ґрунтується на самозвітах, а не на перспективному використанні різних перевірених доказових заходів. В огляді узагальнено механізми дії агоністів рецепторів інкретинів, їхні ефекти в ШКТ та наслідки, пов'язані з їх використанням у практиці гастроентерології, ендокринології, ендоскопії або хірургії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — С. М. Ткач, О. Е. Третяк; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — С. М. Ткач, О. Е. Третяк, В. Б. Доготар; редагування — С. М. Ткач.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Apr;22(4):699-704. doi: 10.1111/dom.13924.
2. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):258-266. doi: 10.2337/dc17-0417.
3. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al.; LEAN trial team. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679-690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26608256.
4. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007 May;132(6):2131-57. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
5. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, Meier JJ, Nauck MA. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):336-347. doi: 10.1111/dom.12824. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27860132.
6. Boer GA, Holst JJ. Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology (Basel)*. 2020 Dec 16;9(12):473. doi: 10.3390/biology9120473.
7. Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2022 Aug 1;117(8):1197-1220. doi: 10.14309/ajg.0000000000001874. Epub 2022 Jun 3.
8. Camilleri M, Lupianez-Merly C. Effects of GLP-1 and Other Gut Hormone Receptors on the Gastrointestinal Tract and Implications in Clinical Practice. *Am J Gastroenterol*. 2024 Jun 1;119(6):1028-1037. doi: 10.14309/ajg.0000000000002519.
9. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, Vergès B, Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020 Apr;46(2):100-109. doi: 10.1016/j.diabet.2019.101117.
10. Chen Y, Xu YN, Ye CY, Feng WB, Zhou QT, Yang DH, Wang MW. GLP-1 mimetics as a potential therapy for nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Pharmacol Sin*. 2022 May;43(5):1156-1166. doi: 10.1038/s41401-021-00836-9. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34934197; PMCID: PMC9061743.
11. Deane AM, Nguyen NQ, Stevens JE, et al. Endogenous glucagon-like peptide-1 slows gastric emptying in healthy subjects, attenuating postprandial glycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan;95(1):215-21. doi: 10.1210/jc.2009-1503. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19892837.
12. Flint A, Andersen G, Hockings P, Johansson L, Morsing A, Sundby-Palle M, Vogl T, Loomba R, Plum-Mörschel L. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Nov;54(9):1150-1161. doi: 10.1111/apt.16608. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34570916; PMCID: PMC9292692.
13. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al.; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Aug 19;402(10402):613-626. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X. Epub 2023 Jun 26.
14. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Jan;35(1):e3070. doi: 10.1002/dmrr.3070. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30156747.
15. Gola W, Domagała M, Cugowski A. Ultrasound assessment of gastric emptying and the risk of aspiration of gastric contents in the perioperative period. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(4):297-302. doi: 10.5603/AITa.2018.0029. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30221339.
16. Ghosal S, Datta D, Sinha B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep*. 2021 Nov 11;11(1):22063. doi: 10.1038/s41598-021-01663-y.
17. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Apr;19(4):524-536. doi: 10.1111/dom.12849. Epub 2017 Feb 17. PMID: 27981757.
18. Jastreboff AM, Aronne LJ, Stefanski A. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. Reply. *N Engl J Med*. 2022 Oct 13;387(15):1434-1435. doi: 10.1056/NEJMc2211120. PMID: 36239655.
19. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):514-526. doi: 10.1056/NEJMoa2301972. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37366315.
20. Jensterle M, Ferjan S, Ležaič L, Sočan A, Goričar K, Zaletel K, Janez A. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Apr;25(4):975-984. doi: 10.1111/dom.14944. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36511825.
21. Jerlhag E. GLP-1 signaling and alcohol-mediated behaviors; preclinical and clinical evidence. *Neuropharmacology*. 2018 Jul 1;136(Pt B):343-349. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.013. Epub 2018 Jan 12.
22. Jones KL, Huynh LQ, Hatzinikolas S, Rigda RS, Phillips LK, Pham HT, Marathe CS, Wu T, Malbert CH, Stevens JE, Lange K, Rayner CK, Horowitz M. Exenatide once weekly slows gastric emptying of solids and liquids in healthy, overweight people at steady-state concentrations. *Diabetes Obes Metab*. 2020 May;22(5):788-797. doi: 10.1111/dom.13956. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31903712.
23. Klausen MK, Jensen ME, Møller M, et al. Exenatide once weekly for alcohol use disorder investigated in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *JCI Insight*. 2022 Oct 10;7(19):e159863. doi: 10.1172/jci.insight.159863.
24. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al.; OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Aug 26;402(10403):705-719. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37385278.

25. Luo Q, Wei R, Cai Y, Zhao Q, Liu Y, Liu WJ. Efficacy of Off-Label Therapy for Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Improving Non-invasive and Invasive Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 25;9:793203. doi: 10.3389/fmed.2022.793203. PMID: 35280867; PMCID: PMC8914474.
26. Maselli D, Atieh J, Clark MM, et al. Effects of liraglutide on gastrointestinal functions and weight in obesity: A randomized clinical and pharmacogenomic trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2022 Aug;30(8):1608-1620. doi: 10.1002/oby.23481. PMID: 35894080; PMCID: PMC9335902.
27. Meier JJ, Bardtrum L, Cheng AYY, et al. Body weight loss with oral semaglutide is mediated predominantly by effects other than gastrointestinal adverse events in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Apr;25(4):1130-1135. doi: 10.1111/dom.14957. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36562481.
28. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Sep;23 Suppl 3:5-29. doi: 10.1111/dom.14496. PMID: 34310013.
29. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al.; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185364.
30. Pfeifer KJ, Selzer A, Mendez CE, et al. Preoperative Management of Endocrine, Hormonal, and Urologic Medications: Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc*. 2021 Jun;96(6):1655-1669. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.10.002. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33714600.
31. Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al.; PIONEER 7 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul;7(7):528-539. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30194-9. Epub 2019 Jun 9. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Sep;7(9):e21. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30247-5. PMID: 31189520.
32. Quast DR, Schenker N, Menge BA, Nauck MA, Kapitza C, Meier JJ. Effects of Lixisenatide Versus Liraglutide (Short- and Long-Acting GLP-1 Receptor Agonists) on Esophageal and Gastric Function in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Sep;43(9):2137-2145. doi: 10.2337/dc20-0720. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32647054.
33. Rizvi AA, Rizzo M. The Emerging Role of Dual GLP-1 and GIP Receptor Agonists in Glycemic Management and Cardiovascular Risk Reduction. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Apr 5;15:1023-1030. doi: 10.2147/DMSO.S351982. PMID: 35411165; PMCID: PMC8994606.
34. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May 1;77(5):1797-1835. doi: 10.1097/HEP.000000000000323. Epub 2023 Mar 17.
35. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jun 1;103(6):2291-2301. doi: 10.1210/jc.2018-00070.
36. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet*. 2023 Aug 12;402(10401):529-544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01053-X. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37385280.
37. Saxena AR, Frias JP, Brown LS, et al. Efficacy and Safety of Oral Small Molecule Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Danuglipron for Glycemic Control Among Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 May 1;6(5):e2314493. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.14493. PMID: 37213102; PMCID: PMC10203889.
38. Sherwin M, Hamburger J, Katz D, DeMaria S Jr. 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 Aug;70(8):1300-1306. English. doi: 10.1007/s12630-023-02549-5. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37466909.
39. Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Feb;8(2):179-191. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00338-7. PMID: 36620987.
40. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Sep;45 Suppl 1(Suppl 1):43-60. doi: 10.1111/jcpt.13225. PMID: 32910487; PMCID: PMC7540535.
41. Urva S, Coskun T, Loghin C, et al. The novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide transiently delays gastric emptying similarly to selective long-acting GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1886-1891. doi: 10.1111/dom.14110. Epub 2020 Jul 13.
42. Vosoughi K, Salman Roghani R, Camilleri M. Effects of GLP-1 agonists on proportion of weight loss in obesity with or without diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Obes Med*. 2022;35:100456. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2022.100456>.
43. Vosoughi K, Atieh J, Khanna L, et al. Association of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists Administered for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2021 Nov 27;42:101213. doi: 10.1016/j.eclim.2021.101213. PMID: 34877513; PMCID: PMC8633575.
44. Wang XJ, Burton DD, Breen-Lyles M, Camilleri M. Gastric accommodation influences proximal gastric and total gastric emptying in concurrent measurements conducted in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 May 1;320(5):G759-G767. doi: 10.1152/ajpgi.00008.2021. Epub 2021 Mar 10.
45. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al.; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med*. 2023 Sep 7;389(10):877-888. doi: 10.1056/NEJMoa2302392. Epub 2023 Jun 23.
46. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.

47. Zhu Y, Xu J, Zhang D, Mu X, Shi Y, Chen S, Wu Z, Li S. Efficacy and Safety of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 9;12:769069. doi: 10.3389/fendo.2021.769069. PMID: 34956080; PMCID: PMC8696030.

РЕЗЮМЕ

Агоністи рецепторів інкретинів (API), таких як глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) і глюкозозалежний інсулінотропний пептид (GIP), широко застосовуються у комплексному лікуванні цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та ожиріння в усьому світі. На сьогодні існує 7 API, схвалених FDA та доступних для клінічного використання. Вплив цих препаратів на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) і печінку є значним. Широке застосування цього класу препаратів показало, що окрім ефективності при лікуванні ЦД2, ожиріння та метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП), їм притаманні небажані побічні ефекти, найчастіше — гастроінтестинальні, такі як нудота, блювання, діарея та запор. Ці небажані побічні ефекти найчастіше пов'язані із затримкою спорожнення шлунка, можуть нівелювати їх значні переваги при лікуванні ЦД2, зниженні ваги тіла та покращенні кардіометаболічного статусу, а також стати певним бар'єром для їх застосування у високих дозах. У багатьох дослідженнях ці побічні ефекти є дозозалежними, більшість з них спостерігаються під час ескалації дози і зазвичай поліпшуються при постійному використанні, хоча механізми такого поліпшення не з'ясовані. Занепокоєння викликають ризики застосування агоністів рецептора GLP-1 щодо періопераційного ведення хворих, оскільки збільшення залишкового вмісту шлунка в пацієнтів, які отримували API, підвищує ризик аспірації. Тому при використанні API короткої дії не рекомендується їх прийом у день проведення операції, а при застосуванні препаратів тривалої дії — припинити їх прийом за 7 днів до операції або навіть більше. Очікується, що незабаром буде схвалено багато інших API, що поповнять арсенал терапевта.

Ключові слова: GLP-1, GIP, агоністи рецепторів інкретинів.

ABSTRACT

Gastrointestinal effects of incretin hormone receptor agonists

S. M. Tkach, O. E. Tretyak, V. B. Dogotar

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Agonists of incretin receptors (AIRs), such as glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), are widely used in the complex treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity worldwide. To date, there are 7 AIRs approved by the FDA and available for clinical use. The effect of these drugs on the gastrointestinal tract (GI) and the liver is significant and has significance in the clinical practice of gastroenterology and hepatology. Widespread use of this class of drugs has shown that, while effective in treating T2DM, obesity, and metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD), they also have undesirable side effects, most often gastrointestinal, such as nausea, vomiting, diarrhea, and constipation. These side effects, commonly associated with delayed gastric emptying, may decrease their significant benefits in the treatment of T2DM, reduce body weight and improve cardiometabolic status, and may become a barrier to their use at higher doses. In many studies, these side effects are dose-dependent, most of them are observed during dose escalation, and they tend to improve with continued use, although the mechanisms of this improvement are still unclear. Recent concerns also relate to the risks of using GLP-1 receptor agonists in perioperative patient management, given that increased residual gastric content in patients treated with ARI increases the risk of aspiration in these patients. Therefore, when using short-acting ARI, it is not recommended to take them on the day of surgery, and when using long-acting drugs, discontinue their use at least 7 days before surgery, or even earlier if necessary. Many other ARI are expected to be approved soon and will enter the therapeutic armamentarium.

Keywords: GLP-1, GIP, incretin receptor agonists.

Дата надходження до редакції 13.06.2024 р.

Дата рецензування 07.08.2024 р.

Дата підписання статті до друку 21.08.2024 р.