

ОГЛЯДИ

АГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ ГПП-1: ПЕРЕВАГИ ТА РИЗИКИ*

Дорошкевич І. О., Власенко М. В., Жамба А. О.,
Семененко С. І., Паламарчук А. В.

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,
м. Вінниця, Україна
inna50978@gmail.com*

За даними ВООЗ у 2022 році 2,5 мільярда дорослих віком від 18 років мали надмірну вагу з включно понад 890 мільйонами дорослих з ожирінням. Це складає 43 % дорослого населення. Поширеність надмірної ваги варіювало залежно від регіону, від 31 % у регіоні Південно-Східної Азії та Африканському регіоні до 67 % у регіоні Америки. Поширеність ожиріння у світі зросла більш ніж удвічі між 1990 і 2022 роками [1].

Згідно даних Міжнародної діабетичної федерації за 2025 р. 11,1 % дорослого населення живе з діабетом, причому понад 4 з 10 не знають про наявність цього захворювання. До 2050 року кожен восьмий дорослий, приблизно 853 мільйони, житиме з діабетом [2].

Медичні втручання для запобігання або зменшення прогресування поширеності цукрового діабету (ЦД) 2 типу, які зосереджені на зниженні споживання калорій і збільшенні фізичної активності, забез-

печують значно більшу втрату ваги, ніж звичайні рекомендації щодо лікування. Крім того, систематичні огляди показують, що корекція харчування має найбільший вплив на запобігання прогресуванню ЦД 2 типу, у середньому на 36 % знижуючи відносний ризик [3].

Визначено, що поступове відновлення ваги відбувається приблизно у 80 % людей, які навмисно худнуть [4]. Підвищений апетит, нерегульоване почуття ситості, харчові розлади та надання цінності їжі сприяють відновленню ваги [5].

Втрата ваги за допомогою фармакологічних засобів як додаткової терапії до обмеження калорійності за наявності/відсутності підвищеної фізичної активності може бути оптимальним кроком вирішення питання ожиріння [6].

Мета: на основі аналізу наукової літератури встановити переваги та недоліки використання агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1).

* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукового дослідження.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 08.03.2026.



МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети був проведений систематичний аналіз наукових публікацій, присвячених клінічній ефективності та безпеці використання арГПП-1. Пошук наукової літератури здійснювався у провідних вітчизняних та міжнародних наукометричних базах даних: Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Springer-Link, reprotox, Medline, Cochrane Library. Пошук релевантних матеріалів охоплював

період з січня 2016 року по січень 2026 року. Проведено якісний аналіз даних із фокусом на: вплив арГПП-1 на показники глікемічного контролю; динаміку маси тіла та метаболічні ефекти; серцево-судинні клінічні наслідки; профіль безпеки, частоту та характер побічних реакцій. Отримані результати узагальнювали з позицій доказової медицини та клінічної доцільності застосування препаратів цієї групи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) є похідним проглюкагону, який у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та мозку посттрансляційно модифікується та розщеплюється на біологічно активні форми: ГПП-1 і ГПП-2. Основною циркулюючою біологічно активною формою є перша, ГПП-1. Ця форма ГПП-1 відіграє важливу роль у гомеостазі глюкози, моториці ШКТ, апетиті та відчутті насичення. У фізіологічних умовах ГПП-1 виділяється ендокринними L-клітинами слизової оболонки кишечника у відповідь на надходження поживних речовин. ГПП-1 також експресується нейронами в ядрі солітарного тракту стовбура мозку і вивільняється у різних ділянках мозку включно з ядрами гіпоталамуса, гіпокампом і кортикальними ділянками. Центральний шлях дії ГПП-1, який бере

участь у зниженні апетиту, призводить до сумарних ефектів цієї групи препаратів щодо зниження маси тіла. ГПП-1 має дуже короткий період напіввиведення з максимумом 11 хвилин через дію ферменту дипептидилпептидази-4. На відміну від природного гормону медичні препарати мають довший період напіврозпаду та вищу біологічну активність [7, 8].

Отже, механізми, за допомогою яких представники агоністів рецепторів ГПП-1 сприяють зниженню рівня глюкози в крові та втраті ваги, включають активацію рецепторів ГПП-1, розташованих головним чином у ШКТ, підшлунковій залозі та мозку. Після активації рецепторів ГПП-1 посилюється залежна від глюкози секреція інсуліну, яка тотожна фізіологічній відповіді на підвищений рівень глюкози в крові

Таблиця 1
Порівняльна фармакокінетична характеристика арГПП-1

Міжнародна назва	Шлях введення	Частота використання	Час напіввиведення (T _{1/2})
Ексенатид	Підшкірно	Двічі на добу	3,3–4,0 год
Ліраглутид	Підшкірно	Один раз на добу	12,6–14,3 год
Ліксисенатид	Підшкірно	Один раз на добу	2–4 год
Ексенатид тривалої дії	Підшкірно	Один раз на тиждень	139 год
Дулаглутид	Підшкірно	Один раз на тиждень	120 год
Семаглутид	Підшкірно	Один раз на тиждень	168 год
Семаглутид, таб.	Перорально	Один раз на добу	168 год
Албіглутид	Підшкірно	Один раз на тиждень	120 год
Ефпегленатид	Підшкірно	Один раз на тиждень	120 год
Орфогліпрон	Перорально	Один раз на добу	25–68 год
Кафраглутид	Підшкірно	Один раз на місяць	~ 500 год

**Порівняльні результати
клінічних випробувань арГПП-1, за [8]**

Препарат арГПП-1	Вплив на HbA1c	Вплив на вагу
Ексенатид	Низький-Середній	Низький
Ліксисенатид	Низький	Низький
Ліраглутид	Високий	Високий
Дулаглутид	Високий	Середній
Семаглутид	Найвищий	Найвищий

після їжі. Крім того, вони збільшують проліферацію β-клітин підшлункової залози та зменшують вивільнення глюкозону.

Одночасно арГПП-1 уповільнюють моторику шлунка та кишківника, сприяючи повільному перетравленню та просуванню їжі по ШКТ, що сприяє подовженню відчуття насичення, сприяючи загальному зниженню апетиту. Крім того, взаємодія з рецепторами ГПП-1 у гіпоталамусі може зменшити відчуття голоду і тягу до їжі.

Ці багатогранні дії сприяють комплексному метаболічному ефекту препаратів групи арГПП-1 у регуляції рівня глюкози в крові та полегшенні втрати ваги [7, 8].

Кардіопротекція. Рецептори ГПП-1 експресуються також в кардіоміоцитах та ендотеліальних клітинах судин. Препарати на основі арГПП-1 сприяють поглинанню та утилізації глюкози міокардом, зменшують оксидативний стрес та пригнічують апоптоз кардіоміоцитів. Активація рецепторів ГПП-1 стимулює вироблення ендотеліального оксиду азоту, модулює ренін-ангіотензинову систему, та натрійурез. Ці механізми створюють кардіопротекторний вплив та запобігають несприятливому remodelюванню серця.

Мета-аналіз 35 клінічних випробувань продемонстрував помірне зниження рівня холестерину ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів у пацієнтів, які отримували арГПП-1, порівняно з контрольною групою.

Вплив арГПП-1 на серцево-судинну систему виходить за рамки їхньої основної ролі в глікемічному контролі. Ці агенти діють через кілька механізмів, включаючи пряму кардіопротекцію, вазодилатацію, натрійурез,

зниження ваги, покращення ліпідного профілю, протизапальну дію, захист нирок, зменшення утворення бляшок та нейрогуморальну регуляцію. Ці результати підкреслюють багатогранну природу арГПП-1 у зниженні серцево-судинного ризику та мають глибоке значення для лікування різних профілів пацієнтів з ЦД2 типу.

Дослідження LEADER стало ключовою віхою, оскільки продемонструвало переваги ліраглутиду для серцево-судинної (СС) системи у пацієнтів з ЦД 2 типу та високим СС ризиком. У дослідженні було включено понад 9000 пацієнтів із періодом спостереження 3,8 роки. Результати показали, що у пацієнтів з високим СС ризиком та ЦД 2 типу ліраглутид знижував ризик серйозних несприятливих СС подій (MACE) на 13 % (первинна кінцева точка включала смерть від СС захворювань, нефатальний інфаркт міокарда та нефатальний інсульт) [9].

Переваги щотижневого введення арГПП-1 для СС системи були доведені в дослідженнях SUSTAIN-6 (дослідження СС та інших довгострокових результатів застосування семаглутиду у пацієнтів з ЦД 2 типу), REWIND (дослідження СС подій при використанні дулаглутиду при діабеті). Семаглутид у дослідженні SUSTAIN-6 знизив ризик серйозних несприятливих СС подій на 26 % у пацієнтів з ЦД 2 типу, головним чином за рахунок зниження частоти нефатального інсульту (39 %) порівняно з плацебо. Подібні результати спостерігалися в дослідженні REWIND, де дулаглутид також знизив ризик нефатальних інсультів порівняно з плацебо. В обох дослідженнях не було виявлено різниці в частоті нефатального інфаркту міокарда та СС смерті між пацієнтами, які отримували арГПП-1, та плацебо.

У дослідженнях ELIXA та EXSCEL арГПП-1 (ліксисенатид один раз на день та ексенатид один раз на тиждень відповідно) не забезпечили переваги у зменшенні MACE порівняно з плацебо.

Інноваційна пероральна форма арГПП-1 була оцінена в дослідженні PIONEER 6, що не показало переваги у зменшенні MACE, але надало цінні докази щодо безпеки перорального застосування арГПП-1, розширюючи можливості лікування пацієнтів з ЦД 2 типу. Кардіоваскулярна користь перорального семаглутиду у пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленими атеросклеротичними СС захворюваннями та/або хронічною хворобою нирок наразі досліджується в рамках дослідження SOUL (СС результати семаглутиду).

Нефропротекція. У дослідженні AMPLITUDE-O ефпегленатид продемонстрував здатність знижувати вторинні наслідки, виявивши статистично значуще зниження при лікуванні в дозі 6 мг ниркових композитних подій (BP 0,63; 95 % ДІ 0,52–0,77; $P < 0,0001$), інфаркту міокарда (BP 0,64; 95 % ДІ 0,43–0,96), загальної смертності (BP 0,66; 95 % ДІ 0,45–0,95) та випадків ма-

кроальбумінурії (BP 0,65; 95 % ДІ 0,53–0,79) порівняно з плацебо [10, 11].

Рецептор ГПП-1 експресується в клубочкових капілярах та проксимальних звивистих каналцях нирки. Австралійське мета-дослідження, опубліковане в *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, виявило, що арГПП-1 знизили ризик ниркової недостатності на 16 % та погіршення функції нирок на 22 % [12].

Таким чином, застосування арГПП-1 може бути ефективним у лікуванні нефропатії, оскільки сприяє зменшенню інфільтрації клубочків лейкоцитами та зниженню рівня прозапальних медіаторів [13].

Нейропротекція. Вплив на когнітивну функцію було показано Wan S. та співавторами (2025) за результатами метааналізу 18 рандомізованих клінічних досліджень за участю 11114 учасників [14]. Було виявлено, що в порівнянні з групою плацебо лікування арГПП-1 значно підвищило бали за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE) на середньозважену різницю (WMD) 1,33 (95 % ДІ: 0,67–1,99; $I^2 = 82\%$) та бали за Монреальською когнітивною оцінкою (MoCA) на WMD 1,70 (95 % ДІ: 0,83–2,56;

Таблиця 3

**Порівняльні дані
рандомізованих клінічних досліджень арГПП-1 у пацієнтів
із цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок
щодо впливу на пов'язані з нирками події**

Дослідження	Популяція	Втручання	Події
REWIND, 2019	ЦД 2 типу, підгрупа ХХН	Дулаглутид 1,5 мг на тиждень	15 % зниження композитних пов'язаних з нирками подій та макроальбумінурії
LEADER, 2016	ЦД 2 типу, підгрупа ХХН	Ліраглутид 1,8 мг на добу	22 % зниження композитних пов'язаних з нирками подій та макроальбумінурії
SUSTAIN-6, 2016	ЦД 2 типу, підгрупа ХХН	Семаглутид 0,5–1,0 мг на тиждень	36 % зниження пов'язаних з нирками подій включно з новою макроальбумінурією
AMPLITUDE-O, 2021	ЦД 2 типу, підгрупа ХХН	Ефпегленатид щотижня	32 % зниження композитних пов'язаних з нирками подій
FLOW, 2023	ЦД 2 типу, підгрупа ХХН (eGFR 25–75 мл/хв/1,73 м ²)	Семаглутид 1 мг щотижня	24 % зниження важких пов'язаних з нирками подій та уповільнення зниження eGFR
AWARD-7, 2018	ЦД 2 типу, підгрупа ХХН (eGFR 15–60 мл/хв/1,73 м ²)	Дулаглутид 0,75–1,5 мг щотижня проти інсуліну	уповільнення зниження eGFR проти інсуліну

I2 = 96 %). Розмір ефекту на MMSE був значно більшим при тривалому застосуванні арГПП1 (≥ 24 тижні) порівняно з короткочасним застосуванням (< 24 тижні) (середня різниця = 3,74; $t = 6,52$, $df = 269$, $p < 0,0001$; d Коена = 0,79).

Сучасні дані вказують на те, що терапія арГПП-1 сприяє покращенню когнітивних функцій у пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно з групою плацебо. Крім того, тривале застосування або ранній початок лікування арГПП-1 може забезпечити більші когнітивні переваги [14].

ГПП-1 має нейростимулюючу та нейромодулюючу дію шляхом регуляції вивільнення кількох нейромедіаторів, таких як серотонін, дофамін, гамма-аміномасляна кислота та глутамат, які частково забезпечують важливі нейрофізіологічні механізми. Результати попередніх досліджень на тваринах показали, що арГПП-1 можуть опосередковувати активність мікроглії, запобігати нейрозапаленню, покращувати метаболізм глюкози в мозку. Доклінічні дослідження показали, що арГПП-1 можуть зменшити накопичення амілоїдних бляшок [15]. Завдяки цим властивостям арГПП-1 розглядаються як перспективна терапевтична стратегія для лікування нейродегенеративних захворювань.

Побічні реакції. Попри ретельно вивчені терапевтичні і плейотропні ефекти арГПП-1, ця група препаратів має низку побічних реакцій.

Так, у дослідженні SCALE (2015 р., 3 мг ліраглутиду при ожирінні та предіабеті) більшість виявлених побічних реакцій були пов'язані з ШКТ, включаючи нудоту (40,2 %), діарею (20,9 %), закреп (20,0 %) і блювання (16,3 %). Більшість учасників відчували нудоту в перші 4–8 тижнів, і їх відсоток поступово зменшувався з часом. Шлунково-кишкові побічні ефекти призвели до припинення лікування у 6,4 % учасників порівняно з 0,7 % у групі плацебо [16].

Повідомлялося про випадки легеневої аспірації під час загальної анестезії або глибокої седації у пацієнтів, які отримували арГПП-1. Тому перед проведенням процедур із застосуванням загальної анестезії або глибокої седації слід враховувати підвищений ризик утворення залишкового

шлункового вмісту через уповільнення евакуаторної функції шлунка [17].

Використання арГПП-1 також пов'язане із дисфункцією жовчного міхура та жовчних шляхів, включно з жовчнокам'яною хворобою та холециститом [18].

Дослідження *in vitro* показують, що ГПП-1 посилює проліферацію та функціональну активність холангіоцитів, що може сприяти порушенню роботи жовчного міхура [19]. Деякі автори припускають, що семаглутид потенційно може пригнічувати секрецію холецистокініну, зменшувати спорожнення жовчного міхура та подовжувати його наповнення, що призводить до розвитку захворювань [20]. Так, у клінічному аналізі (STEP1 study group, 2021) за участю пацієнтів, які приймали семаглутид, було зареєстровано більше розладів, пов'язаних з жовчним міхуром, порівняно з учасниками, які приймали плацебо (2,6 проти 1,2 % відповідно) [21].

ГПП-1 виявлена у бета-клітинах острівців підшлункової залози та клітинах екзокринних протоків. Дослідники припускають, що ця стимуляція може призвести до надмірного росту клітин, які покривають менші протоки, викликаючи гіперплазію, оклюзію протока, підвищення тиску у протоках і, як наслідок, гостре або хронічне запалення підшлункової залози [22].

Експериментальні дослідження не виявили прямого стимулювального впливу ГПП-1 на секрецію амілази чи ліпази. Проте, при терапії ліраглутидом спостерігалось помірне (7–31 %) зростання рівнів амілази та ліпази, що нормалізувалися після припинення лікування і не асоціювалися з клінічним панкреатитом [23].

У 2024 р. FDA випустило попередження щодо арГПП-1 і підвищеного ризику панкреатиту та раку підшлункової залози. Дулаглутид містить попередження, що він може збільшити ризик панкреатиту. Ліксисенатид, відповідно до його інструкції, був пов'язаний із випадками панкреатиту. Були також опубліковані повідомлення про гострий панкреатит у пацієнтів, які приймали ексенатид [8].

У дослідженні LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: оцінка результа-

тів СС подій) вивчали дозу 1,8 мг у понад 9000 пацієнтів з ЦД 2 типу та виявили, що частота гострого панкреатиту була подібною між групами ліраглутиду та плацебо (0,4 % проти 0,5 % відповідно). Однак у дослідженні SCALE (Effect of Liraglutide on Body Weight in Non-Diabetic Obese Subjects or Overweight Subjects With Co-Morbidities), в якому вивчали дозу ліраглутиду 3,0 мг у приблизно 3000 учасників з надмірною вагою або ожирінням, які не мали ЦД 2 типу, було виявлено підвищений ризик гострого панкреатиту в групі лікування (0,4 %) порівняно з групою плацебо (< 0,1 %) [23].

Систематичний огляд та метааналіз ін'єкційного або перорального семаглутиду для лікування ЦД 2 типу не виявили ознак підвищеної захворюваності на гострий панкреатит. У дослідженні, що оцінювало семаглутид для зниження ваги, захворюваність на гострий панкреатит все ще була низькою (3 з 1306 учасників), не зважаючи на вищу дозу та більш значну втрату ваги, але ні в кого з 655 осіб у групі плацебо панкреатит не розвинувся. Метааналіз рандомізованих клінічних досліджень семаглутиду також не виявив підвищеного ризику гострого панкреатиту порівняно з плацебо (коефіцієнт шансів 0,7, 95 % довірчий інтервал 0,5–1,2) незалежно від дози, лікарської форми (ін'єкційної чи пероральної) або показань [23].

У великому мережевому метааналізі даних 102257 учасників об'єднані результати показали нейтральний зв'язок між арГПП-1 та гострим панкреатитом (відносно співвід-

ношення 0,96, 95 % довірчий інтервал 0,31–3,00) [24].

Ризик надмірного зменшення маси скелетних м'язів при використанні арГПП-1 наразі є предметом дискусій. Хоча більшість доступних результатів є досить обнадійливими для загальної популяції, саркопенія може викликати занепокоєння у деяких спеціальних підгрупах із супутніми захворюваннями, які, як відомо, пов'язані з підвищеним ризиком саркопенії, незалежно від будь-якої терапії на основі арГПП-1.

У 24-місячному ретроспективному когортному дослідженні (Rep Q. та співавт., 2025) взяли участь 220 пацієнтів, які отримували семаглутид, та 212 осіб контрольної групи. Поширеність саркопенії серед учасників становила 27,7 %. Лікування семаглутидом значно знизило як індекс маси тіла, так і м'язову масу порівняно з контрольною групою. Водночас аналіз функціональних показників продемонстрував відмінності залежно від статі та часу спостереження. Зокрема, сила хвату в чоловіків спершу покращилася, проте згодом почала слабшати, тоді як у жінок спостерігалася її стабільне зниження. Швидкість ходьби суттєво сповільнилася в обох гендерних групах [25].

Семаглутид спочатку покращив функцію м'язів, хоча у жінок-учасниць це покращення проявлялося лише як тенденція до зростання. Цей ефект може бути опосередкований зменшенням внутрішньом'язової жирової інфільтрації, яка характерно підвищена у людей з ожирінням. Накопичення

Таблиця 4

Порівняльні дані рандомізованих клінічних досліджень арГПП-1 щодо впливу на панкреатичні події [8]

Дослідження	Ефект на підшлункову залозу
Elashoff, 2011	Збільшення співвідношення шансів панкреатиту у пацієнтів при прийомі ексенатиду
Romley, 2012	Не виявлено зв'язку між ексенатидом та гострим панкреатитом
Lando, 2012	арГПП-1 асоційовані зі збільшенням рівня ліпази у пацієнтів з ЦД 2 типу
Singh, 2013	Збільшення співвідношення шансів панкреатиту у пацієнтів при прийомі ексенатиду
Meier, 2014	Деяко підвищений ризик панкреатиту при використанні арГПП-1
Dankner, 2024	Відсутність підвищеного ризику раку підшлункової залози при прийомі арГПП-1 протягом 7 років

**Порівняльні дані рандомізованих клінічних досліджень арГПП-1
щодо впливу на м'язові показники [13]**

Дослідження	Популяція	Втручання	М'язові показники
SUSTAIN 8	ЦД 2 типу	семаглутид проти канагліфлозину	Переважне зменшення жиру, відносно збільшення м'язової маси
STEP 1	ожиріння без ЦД	семаглутид 2,4 мг	Зниження м'язової маси (9,7 %) але збільшення співвідношення м'язова маса/вага (3,0 %)
LEADER/ SUSTAIN-6	ЦД 2 типу + високий СС ризик	ліраглутид/ семаглутид	Потенційне непряме збереження м'язів через протизапальний, ендотеліальний захист
AWARD-11	ЦД 2 типу	великі дози дулаглутиду	Зниження маси тіла зі збереженням м'язової маси
AMPLITU-DE-O	високий ризик ЦД 2 типу	ефпегленатид	Потенційні непрямі переваги для м'язів, отримані від протизапальних, ниркових та метаболічних ефектів

ліпідів та їх метаболічних побічних продуктів усередині та між м'язовими клітинами може призвести до мітохондріальної дисфункції та зниження м'язової сили і функції. Попередні дослідження підтвердили, що лікування арГПП-1 значно зменшує цю патологічну жирову інфільтрацію [13, 25].

Однак, Ren Q. та співавтори продемонстрували, що тривале застосування призводить до поступової втрати м'язової маси, що нівелює початкові позитивні зміни.

Зниження фізичної активності, що виникає внаслідок зниження м'язової функції, може створити замкнене коло подальшого погіршення стану м'язів [25].

Терапія арГПП-1 виявилась потенційним ефектором ризику та прогнозу раку (див. табл. 6). Деякі дослідження з використанням даних Системи звітності про побічні реакції FDA (FAERS) повідомили про потенційне збільшення ризику раку, пов'язаного з використанням арГПП-1; однак ці висновки не підтверджуються в ретроспективних когортних або рандомізованих контрольованих дослідженнях. Загалом, епідеміологічні дані не змогли продемонструвати стійкий, підвищений ризик більшості видів раку у людей, які використовують терапію арГПП-1 [26].

На противагу цьому, у великому ретроспективному когортному дослідженні, що охоплювало кілька типів раку, Wang L. та

співавтори (2024) виявили, що порівняно з інсуліном використання арГПП-1 було пов'язане зі значно нижчим ризиком раку жовчного міхура, менінгіоми, раку підшлункової залози, гепатоцелюлярної карциноми, множинної мієломи, раку ендометрію, раку яєчників, колоректального раку, раку стравоходу та раку нирки [27].

Ретроспективне когортне дослідження, в якому досліджували хворих на ЦД 2 типу, що отримували інсулін, метформін або арГПП-1, показало, що користувачі арГПП-1 мали значно нижчий ризик мієлодиспластичних синдромів та мієлопроліферативних новоутворень порівняно з користувачами метформіну. Використання арГПП-1 для лікування ЦД 2 типу знизило ризик усіх гематологічних злоякісних новоутворень на 54 % порівняно з інсуліном [28].

Ґрунтуючись на низці підходів до аналізу та джерел даних, тривають дебати щодо довгострокової безпеки арГПП-1 у деяких пацієнтів, причому рак щитоподібної залози є одним із фокусів обговорення. Частково це пов'язано з тим, що доклінічні дані показують, що арГПП-1, включаючи сам ГПП-1, можуть збільшувати проліферацію парафолікулярних С-клітин у щитоподібній залозі щурів та в лінії С-клітин, отриманій з медулярної карциноми щитоподібної залози щурів [26].

У ретроспективному дослідженні пацієнтів, заснованому на даних FAERS, було

Порівняльні дані рандомізованих клінічних досліджень арГПП-1 у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням щодо ризику розвитку раку [26]

Тип раку	Тип дослідження	арГПП-1	Компаратор	Ризик раку
Гемобластози	ретроспективне когортне	дулаглутид, тирзепатид, семаглутид, ліраглутид, ексенатид	інсулін або метформін	↓
Тиреоїдний рак	обсерваційне	дулаглутид, тирзепатид, семаглутид, ліраглутид	інші гіпоглікемічні або препарати для схуднення	↑
	випадок-контроль	дулаглутид, ліраглутид, ексенатид		↑
	мета-аналіз 45 досліджень	ексенатид, дулаглутид, семаглутид, ліраглутид, ліксисенатид, албіглутид, ефпегленатид	плацебо або інші гіпоглікемічні препарати	--
	мета-аналіз 26 досліджень	ексенатид, дулаглутид, семаглутид, ліраглутид		↑
Рак підшлункової залози	популяційне когортне	ексенатид, ліраглутид	похідні сульфонілсечовини	--
	Мета-аналіз 12 досліджень	ексенатид, дулаглутид, семаглутид, ліраглутид, ліксисенатид, албіглутид	плацебо або інші гіпоглікемічні препарати	--
	Ретроспективне когортне	Не описано	інсулін або інші гіпоглікемічні препарати	↓
Гепатоцелюлярна карцинома	Мета-аналіз 5 досліджень	ексенатид, дулаглутид, семаглутид, ліраглутид, ліксисенатид	інсулін або інші гіпоглікемічні препарати	↓
	Мета-аналіз 7 досліджень	ексенатид, дулаглутид, семаглутид, ліраглутид, албіглутид		↓
Колоректальний рак	Мета-аналіз 5 досліджень	Не описано	інсулін або інші гіпоглікемічні препарати	↓
Рак передміхурової залози	Мета-аналіз 5 досліджень	Не описано	плацебо, інсулін або інші гіпоглікемічні препарати	↓
Рак молочної залози	Мета-аналіз 50 досліджень	ексенатид, дулаглутид, семаглутид, ліраглутид, албіглутид, ліксисенатид		--

Примітки:

- ↓ — знижений ризик раку;
 ↑ — підвищений ризик раку;
 -- — немає ефекту.

виявлено, що використання арГПП-1 пов'язане з підвищеним ризиком раку щитовидної залози, проти метформіну. Однак дослідники визнали кілька обмежень свого підходу, включаючи залежність від добровільних та спонтанних повідомлень, відсутність контрольних груп та неможливість зробити висновок про причинно-наслідковий зв'язок [29].

У дослідженні випадок-контроль (Bezin J. та співавт., 2023) аналогічно повідомлялося про більший ризик для всіх видів раку щитовидної залози, в тому числі медулярного раку, серед хворих на ЦД 2 типу, хто приймав арГПП-1, порівняно з плацебо. Підвищений ризик спостерігався менш ніж за 3 роки впливу арГПП-1, що може означати, що ці препарати сприяють прогресуванню існуючих передракових уражень [26].

Silverii G. та співавт. (2024) був проведений метааналіз, який повідомив про підвищений ризик раку щитоподібної залози на 62 % після впливу арГПП-1. Автори припустили потенційно причинно-наслідковий зв'язок; однак аналіз підгруп не проводився для окремих препаратів [30].

FDA видало попередження щодо терапії арГПП-1 пацієнтів з історією медулярної

карциноми щитоподібної залози або синдрому множинної ендокринної неоплазії, яке залишається чинним і сьогодні.

З'являються нові дані, що свідчать про можливий зв'язок між арГПП-1 та неартерійною передньою ішемічною оптичною нейропатією (НПІОН). Fung K.W. та співавт. (2025) провели обсерваційне когортне дослідження із залученням 3845171 пацієнтів з ЦД 2 типу. Серед них 15,1 % отримували препарати арГПП-1 (6,6 % дулаглутид, 4,9 % семаглутид, 4,2 % ліраглутид та 2,1 % ексенатид), 34,8 % отримували метформін та 21,7 % отримували інсулін. Дослідники виявили, що у 7660 пацієнтів (0,2 %) розвинулася НПІОН протягом медіани спостереження 3,7 року. Застосування будь-якого препарату ГПП-1 було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку НПІОН порівняно з іншими протидіабетичними препаратами другої лінії (коефіцієнт ризику 1,15). Медіана періоду між початком застосування препарату арГПП-1 та виникненням НПІОН становила 3,3 роки. Підвищений ризик розвитку НПІОН спостерігався у зв'язку з двома представниками арГПП-1 (коефіцієнти ризику 1,39 та 1,25 для семаглутиду та ліраглутиду відповідно) [31].

ВИСНОВКИ

Агоністи рецепторів ГПП-1 посідають одне з провідних місць у сучасній діабетології, поєднуючи ефективний глікемічний контроль із доведеними кардіо- та нефропротективними властивостями та потужне дозозалежне зниження маси тіла, що забезпечує їх переваги над традиційними цукрознижувальними препаратами у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та у стратегіях лікування ожиріння.

Водночас накопичення даних щодо профілю безпеки агоністів рецепторів ГПП-1 зумовлює необхідність виваженої інтерпретації результатів клінічних досліджень. Адже, незважаючи на переконливі дока-

зи ефективності, застосування препаратів цього класу асоціюється з низкою клінічно значущих обмежень та побічних реакцій, що можуть впливати на переносимість терапії та прихильність пацієнтів до лікування. Отже, комплексна оцінка балансу переваг і ризиків тривалого застосування агоністів рецепторів ГПП-1, встановлення причинно-наслідкових зв'язків, оптимізація терапевтичних підходів, особливо у пацієнтів із супутніми факторами ризику, є критично важливими для підвищення безпеки пацієнтів та забезпечення максимальної користі цих лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. NCD Risk Factor Collaboration. *The Lancet* 2024;16: 403(10431):1027-1050. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2)
2. IDF Diabetes Atlas, 11th Ed., *Belgium*, 2025: 131 p.
3. Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, et al. *Prim Care Diabetes* 2018;12(5): 393-408. <http://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.07.003>
4. Aronne LJ, Wadden T, Isoldi KK, Woodworth KA. *Am J Med* 2009;122(4): S24-S32. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.01.005>
5. Polidori D, Sanghvi A, Seeley RJ, Hall KD. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(11): 2289-2295. <http://doi.org/10.1002/oby.21653>
6. Silver HJ, Olson D, Mayfield D, et al. *Diabetes Obes Metab* 2023;25(8): 2340-2350. <http://doi.org/10.1111/dom.15113>
7. Bobok NM. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2025;21(3): 314-321. <http://doi.org/10.22141/2224-0721.21.3.2025.1544>
8. Ayoub M, Chela H, Amin N, et al. *J Clin Med* 2025;14: 944. <http://doi.org/10.3390/jcm14030944>
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. *N Engl J Med* 2016;375(4): 311-322. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
10. Ferhatbegovic L, Mrcic D, Macic-Dzankovic A. *Front Clin Diabetes Healthc* 2023;4: 1293926. <http://doi.org/10.3389/fcdhc.2023.1293926>
11. Le R, Nguyen MT, Allahwala MA, et al. *J Clin Med* 2024;13(16): 4674. <http://doi.org/10.3390/jcm13164674>
12. Bobok N, Halushko OA. *Problemy Starinnia i Doholittia* 2025;30(4): 69-87. <http://doi.org/10.71012/pro-ageing-2025-4-05>
13. Llinares-Arvelo V, Martínez-Alberto CE, González-Luis A, et al. *Int J Mol Sci* 2025; 26(16): 8096. <http://doi.org/10.3390/ijms26168096>
14. Wan S, Yan H, Sun QY, et al. *Diabetes Obes Metab* 2025. <http://doi.org/10.1111/dom.70201>
15. López-Ojeda W, Hurley RA. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2024;36(2): A4-86. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20230226>
16. Hayder H. Al-Anbari. *EAS J Pharm Pharmacol* 2020; 2(1): 1-6, available at: http://www.easpublisher.com/media/features_articles/EASJPP_21_1-6_GP.pdf
17. Elmati PR, Jagirdhar GSK, Qasba RK, et al. *Open Respir Med J* 2025;19: e18743064372550. <http://doi.org/10.2174/0118743064372550250603061720>
18. He L, Wang J, Ping F, et al. *JAMA Intern Med* 2022; 182(5): 513-519. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0338>
19. Marzioni M, Alpini G, Saccomanno S, et al. *Gastroenterology* 2007;133(1): 244-255. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.007>
20. Gether IM, Nexøe-Larsen C, Knop FK. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(7): 2463-2472. <http://doi.org/10.1210/je.2018-01008>
21. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. *Drug Des Devel Ther* 2022;16: 4449-4461. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S365416>
22. Knapen LM, de Jong RG, Driessen JH, et al. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(3): 401-411. <http://doi.org/10.1111/dom.12833>
23. Mehta AE, Lomeli LD, Pantalone KM. *Cleveland Clinic J Medicine* 2025; 92(8): 483-489. <http://doi.org/10.3949/ccjm.92a.24113>
24. Zhang X, Wang M, Wang X, et al. *Endocr Pract* 2022; 28(3): 333-341. <http://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.12.007>
25. Ren Q, Zhi L, Liu H. *Drug Des Devel Ther* 2025;19: 5645-5652. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S531778>
26. Valencia-Rincón E, Rajani Rai, Vishal Chandra, Wellberg EA. *J Clin Invest* 2025;135(21): e194743, available at: <http://www.jci.org/articles/view/194743>
27. Wang L, et al. *JAMA Netw Open* 2024;7(7): e2421305. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.21305>
28. Ashruf OS, et al. *JAMA Netw Open* 2025;8(3): e250802. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.0802>
29. Abi Zeid Daou C, et al. *Endocrinol Diabetes Metab* 2025; 8(2): e70038. <http://doi.org/10.1002/edm2.70038>
30. Silverii GA, Monami M, Gallo M, et al. *Diabetes Obes Metab* 2024;26(3): 891-900. <http://doi.org/10.1111/dom.15382>
31. Fung KW, Baye F, Baik SH, McDonald CJ. *JAMA Ophthalmol* 2025;143(9): 790-792. <http://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2025.2299>

АГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ ГПП-1: ПЕРЕВАГИ ТА РИЗИКИ

Дорошкевич І. О., Власенко М. В., Жамба А. О.,
Семененко С. І., Паламарчук А. В.

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,
м. Вінниця, Україна
inna50978@gmail.com*

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) активно використовуються для лікування цукрового діабету 2 типу та ожиріння, оскільки вони ефективно знижують рівень глікемії, сприяють зменшенню маси тіла та підвищенню якості життя пацієнтів. Попри беззаперечні переваги та розширення показань до застосування арГПП-1, зокрема, у пацієнтів з ожирінням без цукрового діабету, зростає потреба у глибокому вивченні їхнього профілю безпеки.

Мета: на основі аналізу наукової літератури встановити переваги та недоліки використання агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.

Матеріали та методи. Проведено аналіз досліджень різних баз даних, зокрема Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, SpringerLink, reprotox, Medline, Cochrane Library, за 2016–2026 роки. Аналізувалися результати рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізів і рекомендацій провідних діабетологічних асоціацій, що оцінювали ефекти арГПП-1 у пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням.

Результати. АрГПП-1 володіють високою клінічною ефективністю, котра поєднує гарний глікемічний контроль та значне зниження маси тіла, разом із доведеною кардіо- та нефропротекторною дією. Відповідно, завдяки цим фармакодинамічним ефектам підтверджується надзвичайна цінність арГПП-1 у лікуванні поширених метаболічних порушень. Але їх застосування повинно ґрунтуватися на індивідуальній оцінці користі й ризику з урахуванням супутньої патології та індивідуальних особливостей пацієнтів. Оскільки, скажімо, попри метаболічні переваги при фармакотерапії ожиріння та ЦД 2 типу, тривале застосування семаглутиду може мати побічний ефект у вигляді втрати м'язової маси, особливо у пацієнтів із початковими ознаками саркопенії та літніх осіб. Попри клінічну ефективність арГПП-1, викликає занепокоєння їх вплив на екзокринну функцію підшлункової залози та можливий зв'язок з гострим панкреатитом. Встановлення причинно-наслідкових зв'язків є критично важливим для безпеки пацієнтів, особливо з факторами ризику.

Висновки. Комплексна оцінка балансу переваг і ризиків тривалого застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, встановлення причинно-наслідкових зв'язків, оптимізація терапевтичних підходів, особливо у пацієнтів із супутніми факторами ризику, є критично важливими для підвищення безпеки пацієнтів та забезпечення максимальної користі цієї групи лікарських засобів.

Ключові слова: агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, побічні реакції, панкреатит, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, щитовидна залоза, огляд.

GLP-1 RECEPTOR AGONISTS: BENEFITS AND RISKS

I. O. Doroshkevych, M. V. Vlasenko, A. O. Zhamba,
S. I. Semenenko, A. V. Palamarchuk

*National Pirogov Memorial Medical University,
Vinnytsya, Ukraine
inna50978@gmail.com*

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) are actively used for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. Since they effectively reduce glycemia, contribute to weight loss and improve the quality of life of patients. Despite the undeniable advantages and expansion of indications for the use of GLP-1 RA, in particular in obese patients without diabetes, there is a growing need for in-depth study of their safety profile.

Purpose: to establish the advantages and disadvantages of glucagon-like peptide-1 receptor agonists using based on the analysis of scientific literature.

Materials and methods. An analysis of studies in various databases was conducted, in particular Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, SpringerLink, reprotox, Medline, Cochrane Library for 2016–2026. The results of randomized clinical trials, meta-analyses and recommendations of leading diabetes associations that evaluated the effects of GLP-1 RA in patients with type 2 diabetes and obesity were analyzed.

Results. GLP-1 RA have a high clinical efficacy, combining good glycemic control and significant weight loss, along with proven cardio- and renoprotective effects. Accordingly, these pharmacodynamic effects confirm the extraordinary value of GLP-1 RA in the treatment of common metabolic disorders. However, their use should be based on an individual assessment of the benefits and risks, taking into account comorbidities and individual characteristics of patients. For example, despite the metabolic benefits of obesity and type 2 diabetes pharmacotherapy, long-term use of semaglutide may have a side effect in the form of muscle loss, especially in patients with initial signs of sarcopenia and elderly people. Despite the clinical efficacy of GLP-1 RA, their effect on the exocrine function of the pancreas and a possible association with acute pancreatitis are of concern. Establishing cause-and-effect relationships is critical for patient safety, especially with risk factors.

Conclusion. A comprehensive assessment of the balance of benefits and risks of long-term use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, establishing cause-and-effect relationships, and optimizing therapeutic approaches, especially in patients with concomitant risk factors, is critically important for improving patient safety and ensuring maximum benefit from this group of drugs.

Key words: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, adverse reactions, pancreatitis, obesity, type 2 diabetes mellitus, thyroid gland, review