



## Безопасность агонистов глюкогоноподобного пептида-1: данные российской национальной системы фармаконадзора

Гомон Ю. М.<sup>1</sup>, Медвенская Е. А.<sup>2</sup>, Колбин А. С.<sup>1,3</sup>, Горелов К. В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> СПбГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения» (Росздравнадзор), Москва, Российская Федерация

### Аннотация

**Актуальность.** В качестве лекарственной терапии сахарного диабета 2 типа и ожирения широко применяют агонисты глюкогоноподобного пептида-1 (аГПП-1).

**Цель исследования** — охарактеризовать нежелательные реакции и оценить риски диспропорциональности репортирования при применении аГПП-1, зарегистрированных в Российской Федерации по данным национальной базы фармаконадзора.

**Материалы и методы.** Изучены сообщения, поступившие в базу данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора в период с 01.01.2020 по 31.12.2025 гг. в связи с применением дулаглутида, ликсисенатида, лираглутида, семаглутида, тирзепатида, эксенатида. Рассчитаны отношения шансов и коэффициенты пропорциональности репортирования в отношении наиболее частых системно-органных классов нежелательных реакций (НР).

**Результаты.** В базу данных АИС Росздравнадзора были подано 181 сообщение на аГПП-1, из них первичных — 154. Максимальное количество сообщений (n=101) было связано с семаглутидом. В основном НР были представлены типом В — аллергическими реакциями, в том числе в месте введения и типом А — гастроинтестинальными расстройствами (тошнота, рвота, боли в животе). Среди критериев серьёзности для всех аГПП-1 доминировала клиническая значимость события. Не было статистически значимой диспропорциональности репортирования в отношении развития НР, соответствующих критериям серьёзности; случаев неэффективности терапии; НР относящихся к системно-органному классу «нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, «нарушения со стороны иммунной системы», случаев развития острого панкреатита, а также в частоте отмены терапии в связи с развитием НР.

**Выводы.** Оценка рисков развития НР на фоне приёма аГПП-1 на основании анализа российской базы фармаконадзора ограничена ввиду крайне низкой частоты репортирования. Для данной группы лекарств необходим активный мониторинг, в виде проведения пострегистрационных исследований безопасности. Возможный инструмент — это создание российского регистра пациентов, получающих лекарственные средства при ожирении.

**Ключевые слова:** ожирение; сахарный диабет 2 типа; фармаконадзор; безопасность лекарств; агонисты рецепторов ГПП-1; нежелательные реакции; дулаглутид; лираглутид; семаглутид; тирзепатид; фармакоэпидемиология; спонтанные сообщения; анализ диспропорциональности; ROR; PRR

**Для цитирования:** Гомон Ю. М., Медвенская Е. А., Колбин А. С., Горелов К. В. Безопасность агонистов глюкогоноподобного пептида-1: данные российской национальной системы фармаконадзора. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2026;6(1):5-14. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-092>. EDN: NWSMRN.

Поступила: 28.01.2026. В доработанном виде: 28.02.2026. Принята к печати: 03.03.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

# National pharmacovigilance system

Yulia M. Gomon<sup>1</sup>, Eva A. Medvenskaya<sup>2</sup>, Alexey S. Kolbin<sup>1,3</sup>, Kirill V. Gorelov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> First St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> St. George the Martyr City Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Federal Service for Surveillance in Healthcare, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are widely used as pharmacotherapy for type 2 diabetes mellitus and obesity.

**Objective.** This study aimed to characterize adverse reactions (ARs) and assess the disproportionality of reporting for GLP-1 agonists registered in the Russian Federation using the national pharmacovigilance database.

**Materials and methods.** We analyzed all reports submitted to the "Pharmacovigilance" database of the Roszdravnadzor Automated Information System between January 1, 2020, and December 31, 2025, concerning the use of dulaglutide, lixisenatide, liraglutide, semaglutide, tirzepatide, and exenatide. Reporting odds ratios (ROR) and proportional reporting ratios (PRR) were calculated for the most frequent system organ classes of adverse reactions.

**Results.** A total of 181 reports concerning GLP-1 agonists were submitted to the Roszdravnadzor database, of which 154 were primary reports. The maximum number of reports (n=101) was associated with semaglutide. Adverse reactions were mainly represented by type B reactions (allergic reactions, including injection site reactions) and type A reactions (gastrointestinal disorders: nausea, vomiting, abdominal pain). Among the seriousness criteria for all GLP-1 agonists, the clinical significance of the event predominated. There was no statistically significant disproportionality in reporting concerning the development of serious ARs, therapeutic ineffectiveness, ARs related to the system organ classes "gastrointestinal disorders" or "immune system disorders", cases of acute pancreatitis, or the frequency of therapy discontinuation due to AR development.

**Conclusions.** The assessment of the risks of ARs during GLP-1 agonist therapy based on the analysis of the Russian pharmacovigilance database is limited due to the extremely low frequency of reporting. Active monitoring is required for this drug class, in the form of post-authorization safety studies (PASS). A potential tool for this is the establishment of a Russian registry for patients receiving medication for obesity.

**Keywords:** obesity; type 2 diabetes mellitus; pharmacovigilance; drug safety; GLP-1 receptor agonists; adverse drug reactions; dulaglutide; liraglutide; semaglutide; tirzepatide; pharmacoepidemiology; spontaneous reports; disproportionality analysis; ROR; PRR

**For citation:** Gomon YuM, Medvenskaya EA, Kolbin AS, Gorelov KV. Safety of glucagon-like peptide-1 agonists: data from the Russian National pharmacovigilance system. *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(1):5-14. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-092>. EDN: NWSMRN.

Received: 28.01.2026. Revision received: 28.02.2026. Accepted: 03.03.2026. Published: 30.03.2026.

## Введение / Introduction

По данным ВОЗ, ожирение — это хроническое рецидивирующее заболевание, поражающее более 1 млрд человек во всём мире и приводящее к значительной заболеваемости, смертности и значимому экономическому бремени [1]. Ключевым аспектом лечения ожирения является создание дефицита калорий. Лекарственная терапия в последнее 10-летие имеет вектор на расширение применения агонистов глюконоподобного пептида-1 (аГПП-1; Glucagon-Like Peptide-1; GLP-1). Так, дулаглутид, лираглутид, ликсисенатид и семаглутид включены в российские клинические рекомендации по лечению СД 2 типа у взрослых<sup>1</sup>; лираглутид и семаглутид — в клинические рекомендации по лечению

ожирения у взрослых<sup>2</sup>; лираглутид — лечение СД 2 типа<sup>3</sup> и ожирения у детей<sup>4</sup>.

Первым аГПП-1, зарегистрированным в РФ в 2010 г. был лираглутид, с показанием для лечения СД 2 типа с достижением адекватного гликемического контроля в дополнении к диетотерапии и физическим упражнениям, в том числе с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (рис. 1). В последующем в период с 2010 по 2025 гг. было зарегистрировано ещё пять аГПП-1, в том числе в комбинации с инсулином гларгином (ликсисенатид). В 2025 г. для лечения СД 2 типа и ожирения в качестве дополнения к низкокалорийной диете и физической активности было зарегистрировано новое

<sup>1</sup> Клинические рекомендации «СД 2 типа у взрослых», 2022. [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/290_2)

<sup>2</sup> Клинические рекомендации «Ожирение», 2024. [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/28\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/28_3)

<sup>3</sup> Клинические рекомендации «СД 2 типа у детей», 2024. [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/622\\_5](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/622_5)

<sup>4</sup> Клинические рекомендации «Ожирение у детей», 2024. [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/229\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/229_3)

лекарственное средство (ЛС) — тирзепатид, обладающий двойным механизмом действием и являющийся не только аГПП-1, но агонистом рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП). Общий вектор разработки аГПП-1 и их внедрения

в клиническую практику направлен на расширение показаний к применению, прежде всего с включением пациентов с ожирением без наличия СД 2 типа, создание ЛС двойного действия / комбинированных препаратов, разработку таблетированных форм.



Рис. 1. аГПП-1, зарегистрированные в Российской Федерации

Fig. 1. GPP-1 agonists registered in the Russian Federation

Эффекты аГПП-1 обусловлены влиянием на ключевые звенья патогенеза СД и ожирения: усиление секреции инсулина и выживаемости  $\beta$ -клеток поджелудочной железы; модуляция высвобождения глюкозагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы в ответ на изменение уровня гликемии; воздействие на центр насыщения в головном мозге; замедление опорожнения желудка, регуляция обмена липидов и глюкозы, через воздействие на жировую ткань и печень [2]. Всё это приводит к статистически значимому снижению массы тела и рисков сердечно-сосудистых событий, нормализации уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) и холестерина [3].

В тоже время, с применением указанной группы ЛС связан широкий спектр нежелательных реакций (НР). Вероятность отмены ЛС из-за развития НР в сравнении с плацебо у ликсисенатида составила 2,86 (95 % ДИ 1,48; 5,51); у лираглутида — 2,15 (95 % ДИ 1,26; 3,69); семаглутида — 2,61 (1,56; 4,37); тирзепатида — 2,30 (95 % ДИ 1,30; 4,09); эксенатида — 2,39 (95 % ДИ 1,14; 4,98) [4]. Чаще всего развиваются желудочно-кишечные расстройства, прежде всего диарея. Отношение шансов развития диареи в сравнении с плацебо для дулаглутида была 2,08 (95 % ДИ 1,62; 2,66); для семаглутида — 2,37 (95 % ДИ 1,84; 3,06); для лираглутида — 1,99 (95 % ДИ 1,56; 2,56); для тирзепатида 2,88 (95 % ДИ 2,09; 3,96); для эксенатида — 1,43 (95 % ДИ 1,03; 1,99).

Анализ данных национальной системы мониторинга безопасности лекарств FDA (FAERS), включавший 71 515 спонтанных сообщений о применении аГПП-1, полученных в период с 1 апреля 2005 по 31 декабря 2021 гг., выявил диспропорциональность репортирования: в отношении системно-органных классов «желудочно-кишечные расстройства» ( $n=13\ 104$ ; нижняя граница 95 % ДИ информационного коэффициента (IC) [ $IC_{025}$ ]=1,34); «изменения лабораторных показателей» ( $n=6889$ ;

$IC_{025}=0,64$ ); «нарушения обмена веществ и питания» ( $n=2943$ ;  $IC_{025}=0,44$ ); «доброкачественные / злокачественные новообразования» ( $n=1989$ ;  $IC_{025}=0,01$ ); «заболевания гепатобилиарной системы» ( $n=1497$ ;  $IC_{025}=0,38$ ) [5]. Другой анализ данных FAERS, объединивший данные, полученные с момента внедрения аГПП-1 в клиническую практику до второго квартала 2023 года, позволил выявить статистически значимую диспропорциональность сообщений, относящихся к системно-органным классам «Нарушения обмена веществ» в отношении семаглутида (относительный риск (ОР) 3,34; 95 % ДИ 3,22), лираглутида (ОР 2,78; 95 % ДИ 2,69) и эксенатида (ОР 2,15; 95 % ДИ 2,11) [6].

В руководстве ВОЗ по использованию аГПП-1 с целью лечения ожирения у взрослых указано, что аГПП-1, как и двойные агонисты ГИП/аГПП-1, могут использоваться длительно [1]. В тоже время подчеркивается, что эффективность и безопасность в рамках клинических исследований оценивали в среднем на протяжении 52 недель, что затрудняет оценку эффективности и безопасности применения аГПП-1 на сроках более 2-х лет.

**Цель настоящего исследования (Objective)** — охарактеризовать нежелательные реакции и оценить риски диспропорциональности репортирования при применении аГПП-1, зарегистрированных в Российской Федерации по данным национальной базы фармаконадзора.

### Материалы и методы / Materials and methods

Изучены сообщения, поступившие в базу данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (далее — АИС Росздравнадзора) в период с 01.01.2020 по 31.12.2025 гг. для ЛС со следующими международными непатентованными наименованиями (МНН): дулаглутид, ликсисенатид, лираглутид, семаглутид,

тирзепатид, эксенатид. Выгруженные данные содержали следующую информацию: уникальный идентификационный номер сообщения; ЛС (подозреваемое, сопутствующее); МНН; торговое наименование; производитель; номер серии; пол и возраст пациента; дата сообщения; исход; НР; отправитель; регион отправителя.

Каждой НР был присвоен соответствующий системно-органный класс согласно медицинскому словарю терминологии для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology; MedDRA), версия 25.0 (<https://www.meddra.org/>). Отдельно учитывали случаи серьезных НР, неэффективности терапии, развития НР, относящихся к системно-органному классу «Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта», случаи развития острого панкреатита, а также манифестации опухолей.

Для каждого МНН были рассчитаны отношения шансов (reporting odds ratio; ROR) и коэффициент пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio; PRR) в отношении наиболее частых системно-органных классов НР [7, 8, 9].

Формулы, использованные для проведения расчетов:

$$ROR=(a/c) / (b/d), \quad (1)$$

$$SE(\ln ROR)=\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}} \quad (2)$$

$$95\% \text{ ДИ}=e^{\ln(ROR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}} \quad (3)$$

$$PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)] \quad (4)$$

$$\chi^2=\frac{(ad-bc)^2 \times (a+b+c+d)}{(a+b) \times (c+d) \times (a+c) \times (b+d)} \quad (5)$$

где:

ROR — отношение шансов репортирования;

a — количество сообщений о рассматриваемой НР при применении оцениваемого ЛС;

b — количество сообщений о рассматриваемых НР для других ЛС (за исключением рассматриваемого);

c — количество сообщений о других НР для оцениваемого ЛС;

d — количество сообщений о других НР для других ЛС;

SE — стандартная ошибка (standard error);

$\chi^2$  — критерий хи-квадрат Пирсона;

PRR — коэффициент пропорциональности репортирования.

Критерии применимости:  $a>5$ , нижний предел 95 % ДИ  $>1$ ,  $PRR>2\chi^2>4$ .

Использовали следующую классификацию НР: тип А (реакции, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС; предсказуемые; возникают часто; зависят от дозы ЛС; характерна невысокая летальность); тип В (реакции иммуноаллергической природы, к этому типу относятся также некоторые генетически детерминированные реакции; непредсказуемые; возникают редко; не связаны с дозой ЛС; часто серьезные); тип С (реакции, возникающие после длительной терапии, в результате чего у больного могут возникнуть новые дополнительные заболевания, может увеличиваться частота возникновения «спонтанных» заболеваний); тип D (отсроченные реакции (канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и другие, которые могут возникнуть через месяцы или годы после лечения); тип Е (реакции отмены); тип F (отсутствие клинического эффекта).

Расчеты произведены в программе Statistica, версия 6.0. Показатель статистической значимости  $p$  принимали равным 0,01.

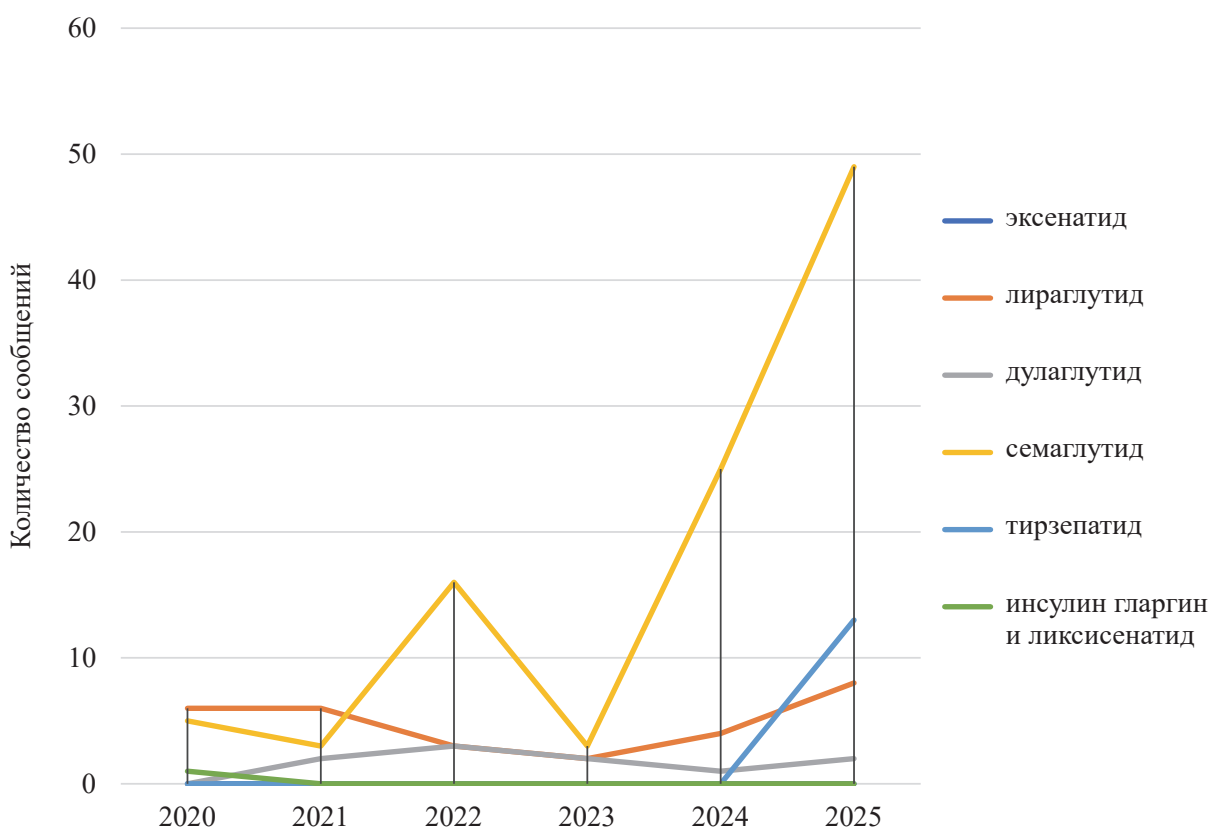
## Результаты / Results

В базу данных АИС Росздравнадзора было подано 181 сообщение на аГПП-1, из них первичных — 154. Динамика спонтанных сообщений по годам представлена на рис. 2.

Максимальное количество сообщений ( $n=101$ ) было связано с семаглутидом. За весь период наблюдения не получено ни одного сообщения в связи с применением эксенатида; 1 — в связи с применением инсулина гларгина и ликсисенатида; 10 — в связи с применением дулаглутида; 29 — в связи с применением лираглутида. В 2025 г. поступило 13 сообщений в связи с применением тирзепатида. Характеристика пациентов и медиана времени с момента начала приёма ЛС до наступления НР приведены в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, более половины пациентов принимали лираглутид и тирзепатид для лечения ожирения / избыточной массы тела. При этом, пациенты были статистически значимо моложе пациентов, принимавших другие аГПП-1 ( $p<0,01$ ). Для дулаглутида, семаглутида и тирзепатида НР преимущественно возникали в первые дни применения ЛС. В основном НР были представлены типом В — аллергическими реакциями, в том числе в месте введения и типом А — гастроинтестинальными расстройствами (тошнота, рвота, боли в животе). Среди критериев серьезности для всех аГПП-1 доминировала клиническая значимость события.

Всего зарегистрировано 3 случая развития новообразований (тип D) у пациентов, принимавших



**Рис. 2.** Динамика количества спонтанных сообщений по годам (2020–2025 гг.)  
**Fig. 2.** Dynamics of the number of spontaneous messages by year (2020–2025)

**Таблица 1.** Характеристика пациентов и медиана времени до наступления НР  
**Table 1.** Characteristics of patients and median time to onset of AR

МНН INN	Ж, % W, %	Возраст (медиана, IQR)	Показание для назначения ожирение / избыточный вес, %	Медиана времени до начала НР (AR), дни (IQR)
лираглутид	72	35 (16, 45)	58	16 (1, 39)
дулаглутид	90	50 (45, 56)	0	3 (0, 107)
семаглутид	75	51 (43, 63)	14	0 (0, 8)
тирзепатид	92	37 (37, 41)	54	0 (0, 16)
инсулин гларгин и ликсисенатид	100	63	0	Сроки возникновения реакции не уточнены

*Примечания:* МНН – международное непатентованное наименование; Ж – женщины; IQR – интерквартильный размах; НР – нежелательная реакция.

*Notes:* INN – international nonproprietary name; W – women; IQR – interquartile range; AR – adverse reaction.

лираглутид (по 1 случаю протоковой аденокарциномы, рака молочной железы, ухудшение течения новообразования головного мозга) и 2 случая, у пациентов на фоне приёма семаглутида (по 1 случаю аденокарциномы поджелудочной железы и карциномы желудочно-кишечного тракта). Время до начала манифестации протоковой аденокарциномы на фоне приёма лираглутида составило около 1 года, для рака молочной железы — около 2-х лет. В тоже время временной интервал между началом терапии семаглутидом и развитием карциномы

желудочно-кишечного тракта составил 12 дней, сведения о временных интервалах между началом терапии семаглутидом и развитием аденокарциномы поджелудочной железы отсутствуют.

Сведения об относительных рисках развития НР приведены в табл. 2: соответствующих критериям серьезности; случаях неэффективности терапии; НР относящихся к системно-органному классу «Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта», «Нарушения со стороны иммунной системы», случаях развития острого панкреатита.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, не было статистически значимой диспропорциональности репортирования в отношении развития НР, соответствующих критериям серьёзности; случаев неэффективности терапии; НР относящихся к системно-органному классу «нарушения

со стороны желудочно-кишечного тракта, «нарушения со стороны иммунной системы», случаях развития острого панкреатита.

Также не было получено данных о статистически значимых различиях в частоте отмены терапии в связи с развитием НР (табл. 3).

**Таблица 2. Относительные риски развития нежелательных реакций при приёме аГПП-1\***  
**Table 2. Relative risks of developing adverse reactions when taking GLP-1 agonists\***

МНН INN	Серьёзные НР Serious AR		Неэффективность терапии Ineffectiveness		Нарушения со стороны ЖКТ Gastrointestinal disorders		Острый панкреатит Acute pancreatitis		Нарушения со стороны иммунной системы Immune disorders	
	ROR, 95 % ДИ	PRR, 2	ROR, 95 % ДИ	PRR, 2	ROR, 95 % ДИ	PRR, 2	ROR, 95 % ДИ	PRR, 2	ROR, 95 % ДИ	PRR, 2
дулаглутид	1,59 (0,32, 7,81)	0,33, 0,56	-	-	4,03 (1,08, 15,08)	4,89, 0,027	-	-	-	-
лираглутид	1,61 (0,6, 4,28)	0,92, 0,33	-	-	0,9 (0,36, 2,22)	0,046, 0,83	3,51 (1,02, 12)	4,44, 0,036	-	-
семаглутид	1,56 (0,75, 3,23)	1,46, 0,22	4,47 (0,54, 37,76)	2,3, 0,13	0,71 (0,34, 1,45)	0,87, 0,34	0,71 (0,21, 2,37)	0,3, 0,58	5,08 (0,62, 41,68)	2,82, 0,09

Примечания: \* – лекарственные средства с количеством рассматриваемых событий менее 5 не учитывали; МНН – международное непатентованное наименование; ROR – отношение шансов репортирования; PRR – коэффициент пропорциональности репортирования; НР – нежелательная реакция.

Notes: \* – drugs with the number of events under consideration less than 5 were not taken into account; INN – international nonproprietary name; ROR – reporting odd ratio; PRR – proportionality reporting rate; AR – adverse reaction.

**Таблица 3. Риск отмены аГПП-1 в связи с развитием НР\***  
**Table 3. aGPP-1 withdrawal risk due to safety reason\***

МНН INN	Всего НР AR, total	Завершили приём Discontinued	ROR, 95 % ДИ	PRR, 2
дулаглутид	10	6	1,58 (0,42, 5,85)	0,48, 0,48
лираглутид	29	17	1,58 (0,69, 3,59)	1,22, 0,268
семаглутид	101	51	1,14 (0,58, 2,22)	0,15, 0,69

Примечания: \* – лекарственные средства с количеством рассматриваемых событий менее 5 не учитывали; МНН – международное непатентованное наименование; ROR – отношение шансов репортирования; PRR – коэффициент пропорциональности репортирования.

Notes: \* – drugs with less than 5 events were not taken into account; INN – international nonproprietary name; ROR – reporting odds ratio; PRR – proportionality reporting rate

## Обсуждение / Discussion

Наше исследование продемонстрировало, что частота репортирования НР, несмотря на рост продаж ЛС для лечения ожирения в РФ остаётся крайне низкой: за 5 лет не поступило ни одного сообщения о случаях развития НР на фоне приёма эксенатида, 1 — на фоне приёма ликсисенатида и 10 — на фоне приёма дулаглутида, что делает затруднительной оценку профиля безопасности рассматриваемых ЛС на основании данных системы фармаконадзора [10]. Согласно Приказу Росздравнадзора № 3518 от 17 июня 2024 г. «Порядок осуществления фармаконадзора лекарственных препаратов для

медицинского применения» фармаконадзор осуществляется на основании сообщений, полученных от субъектов обращения лекарственных средств (врачей, пациентов); периодических обновляемых отчётов по безопасности лекарственных препаратов, направляемых в Росздравнадзор держателями (владельцами) регистрационных удостоверений лекарственных препаратов или уполномоченными ими иными юридическими лицами (ДРУ); информации, полученной в ходе осуществления федерального государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств; планов управления рисками; специальных уведомлений,

в том числе уведомлений об экстренных проблемах безопасности<sup>5</sup>. В нашем исследовании сведения отправлялись преимущественно ДРУ.

Несмотря на отсутствие диспропорциональности в рисках отмены аГПП-1, наше исследование продемонстрировало, что более половины случаев НР у пациентов, получавших дулаглутид, семаглутид и лираглутид, о которых сообщили в систему фармаконадзора, завершились отменой терапии (табл. 3). Данная тенденция подтверждается в многочисленных фармакоэпидемиологических исследованиях, в которых приверженность терапии через год составляла только 32–50 % [11, 12, 13].

Среди причин низкой приверженности может быть рассматривают высокий риск отмены терапии ввиду того, что у пациентов с ожирением без СД 2 типа стоимость терапии не покрывается системами здравоохранения [10, 13]. Несмотря на то, что в нашем исследовании не получено статистически значимой диспропорциональности сообщений о неэффективности, а в целом частота сообщений о неэффективности оставалась невысокой, клинические исследования также демонстрируют, что у части пациентов терапия аГПП-1 неэффективна: так, например, в рандомизированном клиническом исследовании STER 4 по оценке эффективности семаглутида при ожирении было продемонстрировано, что после 20 недель терапии 10 % пациентов потеряли менее 5 % исходной массы тела, что можно оценить как неэффективность проводимой терапии [14]. Среди возможных причин неэффективности в настоящее время рассматривают в том числе и генетические особенности, в частности полиморфизм генов рецептора ГПП-1 и др. [15].

Сравнительные исследования безопасности демонстрируют как преимущества, так и недостатки применения аГПП-1 в отношении развития отдельных НР, что также может влиять на приверженность пациентов терапии. Так, в сравнительном исследовании Xie Y. *Et al.* (2025 г.) оценивали безопасность применения аГПП-1 у пациентов с СД 2 типа (n=215 970) с ЛС сульфонилмочевины (n=159 465), ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) (n=117 989), ингибиторами натрий глюкозного котранспортёра 2 типа (иНГЛТ2) (n=258 614), а также пациентами контрольной группы, состоящей из 1 203 097 пациентов, продолжавших использовать антигипергликемические препараты, не содержащие аГПП-1 [16]. Было продемонстрировано, что терапия аГПП-1 была связана с снижением риска зависимости, развития психотических расстройств, судорог, нейрокогнитивных расстройств (включая болезнь Альцгеймера и деменцию), нарушений

свёртывания крови, кардиометаболических нарушений, инфекционных заболеваний и ряда респираторных заболеваний. В тоже время с приёмом аГПП-1 был связан повышенный риск развития заболеваний желудочно-кишечно-кишечного тракта, гипотензии, синкопэ, артрита, нефролитиаза, интерстициального нефрита и лекарственно-индуцированного панкреатита.

За 5 лет наблюдения в российскую систему фармаконадзора поступило всего 5 сообщений о случаях развития онкологических заболеваний на фоне приёма аГПП-1 (тип D). Только 2 из них исходя из сроков назначения могут иметь причинно-следственную связь с приёмом аГПП-1 (оба на фоне приёма лираглутида). В тоже время данные о рисках развития онкологических заболеваний на фоне приёма аГПП-1 противоречивы. Так, результаты наблюдательного исследования случай-контроль, включавшего в общей сложности 2562 пациента с раком щитовидной железы и 45 184 пациентов из группы контроля, продемонстрировало, что применение аГПП-1 в течение 1–3 лет было связано с повышенным риском развития всех видов рака щитовидной железы (ОР) 1,58, 95 % ДИ 1,27; 1,95) и медуллярного рака щитовидной железы (ОР 1,78, 95 % ДИ 1,04; 3,05) [17].

Эти данные подтверждаются результатами исследования *Mali G. et al.* (2021 г.), которое выявило, что в период до 01.01.2020 в Европейскую систему фармаконадзора EudraVigilance всего поступило 11 243 случая рака щитовидной железы, 236 из них были связаны с применением аГПП-1 [18]. Наиболее выраженная связь была продемонстрирована для лираглутида (ОР 27,5 [95 % ДИ, 22,7; 33,3]) и эксенатида (ОР 22,5 [95 % ДИ, 17,9; 28,3]).

Напротив, большое популяционное исследование, включающее в общей сложности 86 632 человек (средний возраст — 52,4±14,5 года; 68,2 % — женщины), в том числе 43 317 пользователей аГПП-1 и 43 315 лиц контрольной группы, продемонстрировало, что показатели заболеваемости 14 видами рака составили 13,6 против 16,4 на 1000 человеко-лет, соответственно, что указывает на значительно более низкий общий риск развития рака среди лиц, принимающих аГПП-1 (ОР 0,83 [95 % ДИ 0,76; 0,91, p=0,002]) по сравнению с теми, кто их не принимал. В частности, приём аГПП-1 был связан со снижением риска развития рака эндометрия (ОР 0,75 [95 % ДИ 0,57; 0,99], p=0,05), рака яичников (ОР 0,53 [95 % ДИ 0,29; 0,96, p=0,04]) и менингиомы (ОР 0,69 [95 % ДИ 0,48; 0,97, p=0,05]) [19]. Однако приём аГПП-1 был связан с повышением риска развития рака почки (ОР 1,38 [95 % ДИ 0,99; 1,93, p=0,04]).

<sup>5</sup> Приказ Росздравнадзора № 3518 от 17 июня 2024 г. «Порядок осуществления фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения» <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=477890>

Таким образом, несмотря на клиническую эффективность, оценка ассоциированных с применением аГПП-1 рисков НР особенно в долгосрочной перспективе требует тщательного сбора информации о безопасности. В тоже время, несмотря на расширение практики применения указанной группы ЛС, ввиду крайне низкой частоты репортирования, оценка рисков развития, ассоциированных с терапией аГПП-1 нежелательных реакций в РФ, вероятно, требует иных методологических подходов, например, проведения популяционных исследований.

### Выводы / Conclusion

Оценка рисков развития НР на фоне приёма аГПП-1 на основании анализа российской базы фармаконадзора ограничена ввиду крайне низкой частоты репортирования НР.

Ни для одного из зарегистрированных в Российской Федерации аГПП-1 не получено статистически значимых показателей диспропорциональности в отношении НР, соответствующих критериям серьёзности (в том числе закончившихся летальным исходом), случаям неэффективности терапии, а также НР относящихся к системно-органному классу

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Все соавторы подтверждают окончательный вариант статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. Гомон Ю. М. — идея, планирование исследования, статический анализ данных, написание и редактирование текста рукописи; Медвенская Е. А. — идея, написание и редактирование текста рукописи; Колбин А. С. и Горелов К. В. — редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

#### Соответствие принципам этики

Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные, и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

«нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, «нарушения со стороны иммунной системы», случаях развития острого панкреатита.

Оценка рисков развития серьёзных НР, например, злокачественных новообразований на фоне приёма аГПП-1, вероятно, требует проведения исследований иного дизайна (например, популяционных исследований).

### Рекомендации / Recommendations

Система фармаконадзора — процесс, разработанный для своевременного выявления потенциальных НР, оценки причинно-следственных связей и преобразования этой информации в стратегии по снижению риска. Пострегистрационный этап фармаконадзора в настоящее время для большинства групп лекарств является ключевым. Наше исследование показало, что пассивный метод сбора данных в виде сбора спонтанных сообщений для аГПП-1 показал себя неэффективным. Для данной группы лекарств необходим активный мониторинг, в виде проведения пострегистрационных исследований безопасности. Возможный инструмент — это создание российского регистра пациентов, получающих ЛС при ожирении.

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

#### Financing

The study had no sponsorship.

#### Participation of authors

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version. Gomon Yu. M. conceived the idea, planned, calculated, wrote and edited the manuscript text. Medvenskaya E. A. conceived the idea, wrote and edited the manuscript text. Kolbin A. S. and Gorelov K. V. edited the manuscript text, formalized conclusions, and approved the manuscript text.

#### Compliance with ethical principles

According to the authors, the study was based on previously published anonymized data and did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study was exempt from ethics approval.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гомон Юлия Михайловна** — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

РИНЦ SPIN-код: 1839-9558

**Медвенская Ева Александровна** — СПбГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**e-mail:** 79818343988@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-0587-6258

РИНЦ SPIN-код: 9205-4479

**Колбин Алексей Сергеевич** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**e-mail:** alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

РИНЦ SPIN-код: 7966-0845

**Горелов Кирилл Витальевич** — заместитель начальника Управления — начальник отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции ФГБУ «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения» (Росздравнадзор), Москва, Российская Федерация

**e-mail:** GorelovKV@roszdravnadzor.gov.ru

ORCID ID: 0000-0002-5751-3347

РИНЦ SPIN-код: 1959-7132

## Литература / References

1. Celletti F, Farrar J, De regil L. World Health Organization Guideline on the Use and Indications of Glucagon-Like Peptide-1 Therapies for the Treatment of Obesity in Adults. *JAMA*. 2026;335(5):434. doi:10.1001/jama.2025.24288
2. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol*. 2024;15:1431292. doi:10.3389/fendo.2024.1431292
3. Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic

## ABOUT THE AUTHORS

**Yulia M. Gomon** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Corresponding autor**

**e-mail:** gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

RSCI SPIN-code: 1839-9558

**Eva A. Medvenskaya** — St. George the Martyr City Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

**e-mail:** 79818343988@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-0587-6258

RSCI SPIN-code: 9205-4479

**Alexey S. Kolbin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

**e-mail:** alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

RSCI SPIN-code: 7966-0845

**Kirill V. Gorelov** — Deputy Head of the Department — Head of the Pharmacovigilance Organization Department of the Department for the Organization of State Quality Control of Medical Products, Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor), Moscow, Russian Federation

**e-mail:** GorelovKV@roszdravnadzor.gov.ru

ORCID ID: 0000-0002-5751-3347

RSCI SPIN-code: 1959-7132

control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024;:e076410. doi:10.1136/bmj-2023-076410

4. Tang H, Zhang B, Lu Y, et al. Assessing the benefit–risk profile of newer glucose-lowering drugs: A systematic review and network meta-analysis of randomized outcome trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2025;27(3):1444–55. doi:10.1111/dom.16147
5. Wu T, Zhang Y, Shi Y, et al. Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Re-

- al-World Study Based on the US FDA Adverse Event Reporting System Database. *Clin Drug Investig.* 2022;42(11):965–75. doi:10.1007/s40261-022-01202-1
6. He L, Li Q, Yang Y, et al. Pharmacovigilance study of GLP-1 receptor agonists for metabolic and nutritional adverse events. *Front Pharmacol.* 2024; 15:1416985. doi:10.3389/fphar.2024.1416985
  7. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(6):483–6. doi:10.1002/pds.677
  8. van Puijjenbroek EP, Diemont WL, Van grootheest K. Application of Quantitative Signal Detection in the Dutch Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 2003;26(5):293–301. doi:10.2165/00002018-200326050-00001
  9. Фармаконадзор / под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. - 2-е изд. (исправленное и дополненное). - Москва : Издательство ОКИ : Буки Веди, 2025. - 276 с. : ил. ISBN 978-5-4465-4266-6 [Pharmacovigilance / under the general direction ed. Kolbina A. S., Zyryanova S. K., Belousova D. Yu. - 2nd ed. (corrected and expanded). - Moscow: OKI Publishing House: Buki Vedi, 2025. - 276 p. : ill. ISBN 978-5-4465-4266-6 (In Russ.)].
  10. Стрижелецкий В.В., Гомон Ю.М., Спичакова Е.А. и др. Лекарственная терапия ожирения в Российской Федерации: фармакоэпидемиологическое исследование. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022;15(3):320–331. doi:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.149 [Strizheletsky VV, Gomon YM, Spichakova EA, et al. Drug therapy for obesity in the Russian Federation: pharmacoepidemiological study. *Farmakoekon Mod Pharmacoconomics Pharmacoepidemiol.* 2022;15(3):320–31. (In Russ.)].
  11. Gleason PP, Urick BY, Marshall LZ, et al. Real-world persistence and adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonists among obese commercially insured adults without diabetes. *J Manag Care Spec Pharm.* 2024;30(8):860–7. doi:10.18553/jmcp.2024.23332
  12. Do D, Lee T, Peasah SK, et al. GLP-1 Receptor Agonist Discontinuation Among Patients With Obesity and/or Type 2 Diabetes. *Jama Netw Open.* 2024;7(5):e2413172. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.13172
  13. Thomsen RW, Mailhac A, Løhde JB, Pottegård A. Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies. *Diabetes, Obes Metab.* 2025;27(S2):66–88. doi:10.1111/dom.16364
  14. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity. *Jama.* 2021;325(14):1414. doi:10.1001/jama.2021.3224
  15. Dawed AY, Mari A, Brown A, et al. Pharmacogenomics of GLP-1 receptor agonists: a genome-wide analysis of observational data and large randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(1):33–41. doi:10.1016/S2213-8587(22)00340-0
  16. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists. *Nat Med.* 2025;31(3):951–62. doi:10.1038/s41591-024-03412-w
  17. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care.* 2023;46(2):384–90. doi:10.2337/dc22-1148
  18. Mali G, Ahuja V, Dubey K. Glucagon-like peptide-1 analogues and thyroid cancer: An analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(1):99–105. doi:10.1111/jcpt.13259
  19. Dai H, Li Y, Lee YA, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Cancer Risk in Adults With Obesity. *Jama Oncol.* 2025;11(10):1186. doi:10.1001/jamaoncol.2025.2681