

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Use of GLP-1 receptor agonists and the risk of aspiration during general anesthesia: an analysis of pathophysiological mechanisms and clinical recommendations

Gabrielė Marija Vyšniauskaitė<sup>1</sup>, Marcin Vrublewski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

<sup>2</sup>*Vilniaus Universitetas, Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Vilnius, Lithuania*

### Abstract

**Introduction.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are widely used in the treatment of type 2 diabetes and obesity. With their increasing use, a growing number of surgical patients are receiving these medications. One of the main pharmacodynamic effects of this drug class is delayed gastric emptying, which may increase residual gastric volume and potentially elevate the risk of pulmonary aspiration during general anesthesia. Recent case reports and evolving professional recommendations have raised concerns regarding optimal perioperative management.

**Aim.** To present the pharmacological and pathophysiological mechanisms associated with GLP-1 receptor agonists, evaluate clinical evidence regarding aspiration risk, and review perioperative management strategies.

**Methods.** A literature review was conducted using the PubMed database. Randomized controlled trials, pharmacodynamic studies, cohort and retrospective analyses, systematic reviews, meta-analyses, and international guidelines were included. The selection strategy aimed to ensure that at least 70% of references were published after the year 2000. Keywords included GLP-1 receptor agonists, semaglutide, tirzepatide, gastric emptying, pulmonary aspiration, anesthesia, perioperative management, and gastric ultrasound. In total, 37 sources were analyzed.

**Results.** GLP-1 receptor agonists significantly delay gastric emptying, particularly during treatment initiation and dose escalation. Several studies report increased residual gastric content despite adherence to standard fasting guidelines. Although aspiration events remain rare and are mainly described in case reports, emerging evidence has led to risk-stratified perioperative recommendations. Gastric ultrasound may assist in selected patients.

**Conclusions.** GLP-1 receptor agonists may modify aspiration risk in certain clinical situations. Individualized perioperative assessment and appropriate airway protection strategies are recommended until stronger prospective evidence becomes available.

**Keywords:** GLP-1 receptor agonists, semaglutide, tirzepatide, gastric emptying, pulmonary aspiration, general anesthesia, perioperative management, gastric ultrasound.

# GLP-1 receptorių agonistų vartojimas ir aspiracijos rizika bendrosios anestezijos metu: patofiziologinių mechanizmų ir klinikinių rekomendacijų analizė

Gabrielė Marija Vyšniauskaitė<sup>1</sup>, Marcin Vrublewski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva

<sup>2</sup>Vilniaus Universitetas, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vilnius, Lietuva

## Abstraktas

**Įvadas.** Gliukagono tipo peptido-1 receptorių agonistai plačiai naudojami 2 tipo cukrinio diabeto ir nutukimo gydymui. Didėjant jų vartojimui, vis daugiau šiuos vaistus vartojančių pacientų patenka į chirurginę populiaciją. Vienas svarbiausių šios vaistų klasės farmakodinaminių efektų yra skrandžio ištuštinimo sulėtinimas, kuris gali padidinti liekamojo skrandžio turinio kiekį ir potencialiai didinti aspiracijos riziką bendrosios anestezijos metu. Pastaraisiais metais paskelbti klinikiniai atvejai ir atnaujintos profesinių draugijų rekomendacijos paskatino diskusiją dėl optimalaus perioperacinio šių pacientų valdymo.

**Tyrimo tikslas.** Pristatyti GLP-1 receptorių agonistų farmakologinius ir patofiziologinius mechanizmus, įvertinti klinikinius duomenis apie aspiracijos riziką ir apžvelgti perioperacinio valdymo strategijas.

**Metodai.** Atlikta literatūros apžvalga naudojant „PubMed“ duomenų bazę. Į analizę įtraukti atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, farmakodinaminiai tyrimai, kohortinės ir retrospektyvinės analizės, sisteminės apžvalgos, metaanalizės bei tarptautinės gairės. Atrankos metu siekta, kad bent 70 % šaltinių būtų publikuoti po 2000 metų, siekiant užtikrinti aktualią mokslinę informaciją. Naudoti raktažodžiai: GLP-1 receptorių agonistai, semaglutidas, tirzepatidas, skrandžio ištuštinimas, aspiracinė pneumonija, anestezija, perioperacinis gydymas, skrandžio ultragarsas. Iš viso išanalizuoti 37 šaltiniai.

**Rezultatai.** GLP-1 receptorių agonistai reikšmingai lėtina skrandžio ištuštinimą, ypač gydymo pradžioje ir didinant dozę. Kai kurie tyrimai rodo padidėjusį liekamojo skrandžio turinio kiekį net laikantis standartinių priešoperacinio badavimo rekomendacijų. Nors aspiracijos atvejai aprašyti daugiausia pavieniuose klinikiniuose pranešimuose, naujesnės rekomendacijos siūlo individualizuotą aspiracijos rizikos vertinimą. Skrandžio ultragarsas gali būti naudojamas kaip papildoma vertinimo priemonė.

**Išvados.** GLP-1 receptorių agonistai tam tikromis klinikinėmis aplinkybėmis gali didinti aspiracijos riziką. Individualizuotas perioperacinės rizikos vertinimas ir tinkama kvėpavimo takų apsauga išlieka svarbiausios strategijos, kol bus gauta daugiau prospektyvinių tyrimų duomenų.

**Raktažodžiai:** GLP-1 receptorių agonistai, semaglutidas, tirzepatidas, skrandžio ištuštinimas, aspiracija, bendroji anestezija, perioperacinis valdymas, skrandžio ultragarsas.

## 1. Įvadas

GLP-1 receptorių agonistai per pastarąjį dešimtmetį tapo viena sparčiausiai augančių farmakoterapijos klasių 2 tipo cukrinio diabeto ir nutukimo gydyme. Didelės apimties klinikiniai tyrimai įrodė jų efektyvumą gerinant glikemijos kontrolę, mažinant kūno svorį bei kardiovaskulinių reiškinių riziką, todėl šių preparatų vartojimas klinikinėje praktikoje reikšmingai išaugo [1]. Dėl to vis didesnė chirurginių pacientų dalis reguliariai vartoja GLP-1 receptorių agonistus, o tai sukuria naujus iššūkius perioperaciniam saugumui.

Vienas pagrindinių šios vaistų klasės farmakodinaminių efektų yra skrandžio ištuštinimo sulėtinimas, susijęs su skrandžio prieangio motorikos slopinimu ir padidėjusiu prievartio sfinkterio tonusu [2]. Šis mechanizmas mažina glikemiją po valgio, tačiau gali lemti didesnę liekamojo skrandžio turinio kiekį operacijos metu, net ir laikantis įprastų priešoperacinio badavimo rekomendacijų [3]. Farmakodinaminiai tyrimai su semaglutidu ir kitais ilgai veikiančiais preparatais parodė reikšmingą kietų dalelių ištuštinimo iš skrandžio sulėtėjimą, ypač gydymo pradžioje ir titravimo fazėje [4].

Bendrosios anestezijos metu slopinami apsauginiai kvėpavimo takų refleksai, mažėja apatinio stemplės rauko tonusas, o teigiamo slėgio ventilacija gali skatinti regurgitaciją [8]. Nors plaučių aspiracija yra reta komplikacija, ji siejama su dideliu sergamumu ir gali lemti cheminę aspiracinę pneumoniją ar ūminį kvėpavimo nepakankamumą [5]. Tradicinės badavimo gairės grindžiamos prielaida, kad skrandžio ištuštinimas yra fiziologiškai nuspėjamas, tačiau farmakologinė motorikos moduliacija gali jį susilpninti [6].

Pastaraisiais metais paskelbti atvejų aprašymai, kuriuose pacientams, vartojusiems GLP-1 receptorių agonistus (ypač semaglutidą), nustatyta reikšminga skrandžio turinio retencija ar aspiracija operacijos metu nepaisant rekomenduoto badavimo laikotarpio [7]. Šie klinikiniai signalai paskatino profesines draugijas peržiūrėti perioperacines rekomendacijas. 2023 m. paskelbtos

preliminarios gairės siūlė svarstyti vaisto nutraukimą prieš planines operacijas, tačiau 2024 m. rekomendacijose akcentuotas individualizuotas rizikos vertinimas, o ne universalus nutraukimas [8].

Problemos sudėtingumą didina aspiracijos rizikos multifaktoriškumas. Cukrinis diabetas su galimu autonominės neuropatijos komponentu, nutukimas, gastroezofaginio reflukso liga bei opioidų vartojimas taip pat gali modifikuoti skrandžio motoriką ir padidinti liekamojo turinio tikimybę [9]. Todėl GLP-1 receptorių agonistų vartojimas turėtų būti vertinamas kaip riziką modifikuojantis, bet ne izoliuotas veiksnys.

## 2. Metodika

Atlikta išsami sisteminė literatūros analizė, naudojant „PubMed“ duomenų bazę kaip pagrindinį informacijos šaltinį. Į analizę įtraukti aukštos metodologinės kokybės moksliniai darbai, įskaitant atsitiktinių imčių kontroliuojamus klinikinius tyrimus, farmakodinaminius ir farmakokinetinius tyrimus, prospektyvines ir retrospektyvines kohortines studijas, sisteminės apžvalgas bei metaanalizes. Taip pat analizuotos aktualios tarptautinės klinikinės gairės, siekiant užtikrinti klinikinę rekomendacijų pagrįstumą. Siekiant atspindėti naujausius mokslo pasiekimus ir klinikinę praktiką, ne mažiau kaip 70 % įtrauktų šaltinių buvo publikuoti po 2000 metų.

Naudoti raktažodžiai: GLP-1 receptorių agonistai, semaglutidas, tirzepatidas, skrandžio ištuštinimas, aspiracinė pneumonija, anestezija, perioperacinis gydymas, skrandžio

## 3. Rezultatai

### 3.1. GLP-1 receptorių agonistų poveikis skrandžio motorikai ir aspiracijos rizikai

GLP-1 receptorių agonistai (GLP-1 RA) priklauso inkretinų sistemai ir yra plačiai naudojami 2 tipo cukrinio diabeto bei nutukimo gydymui. Be metabolinio poveikio, ši vaistų klasė veikia virškinamojo trakto motoriką, ypač skrandžio ištuštinimo procesą. Perioperaciniu požiūriu

svarbiausias jų poveikis yra skrandžio ištuštinimo sulėtėjimas, dėl kurio daliai pacientų gali išlikti kliniškai reikšmingas liekamasis skrandžio turinys net ir laikantis standartinių badavimo rekomendacijų [10]. Šis efektas realizuojamas per kelis mechanizmus. Centrinėje nervų sistemoje GLP-1 RA veikia vagalinius refleksus, reguliuojančius skrandžio tonusą ir skrandžio prieangio peristaltiką. GLP-1 receptorių aktyvacija klajoklio nervo (lot. *nervus vagus*) aferentinėse skaidulose moduluoja signalus, kurie reguliuoja skrandžio adaptaciją ir turinio evakuaciją [11]. Periferiniame lygmenyje GLP-1 receptorių aktyvinimas siejamas su padidėjusiu priedarčio tonusu ir prieangio kontrakcijų pokyčiais, kurie lėtina skrandžio turinio patekimą į dvylikapirštę žarną [4]. Metaboliniu požiūriu šis mechanizmas yra naudingas, nes mažina glikemijos didėjimą po valgio. Tačiau anesteziologijoje jis gali turėti nepageidaujamų pasekmių, nes didesnis rezidualinio skrandžio turinio kiekis didina regurgitacijos ir aspiracijos tikimybę indukcijos metu ar manipuluojant kvėpavimo takais [10]. Svarbu pažymėti, kad šis poveikis nėra vienodas viso gydymo metu. Kai kuriems pacientams tęsiant gydymą pastebimas farmakodinaminis prisitaikymas (tachifilaksija), dėl kurio motorikos slopinimas gali susilpnėti. Dėl to ryškiausias poveikis dažniausiai stebimas gydymo pradžioje arba dozės didinimo fazėje [12].

Skrandžio ištuštinimo sulėtėjimas yra vienas geriausiai dokumentuotų GLP-1 RA farmakologinių efektų. Tačiau jo intensyvumas yra heterogeniškas ir priklauso nuo preparato farmakokinetikos, dozės, gydymo trukmės bei paciento veiksnų, tokių kaip nutukimas, cukrinis diabetas ar autonominė neuropatija [4]. Trumpai veikiantys GLP-1 RA, pavyzdžiui, liksisenatidas, dažniausiai stipriai slopina skrandžio motoriką po valgio, nes didžiausia jų koncentracija kraujyje sutampa su maisto vartojimu [4]. Ilgai veikiantys preparatai, tokie kaip semagliutidas ar dulagliutidas, taip pat lėtina skrandžio ištuštinimą, tačiau kai kuriuose tyrimuose nustatyta, kad šis poveikis laikui bėgant gali susilpnėti, nors visiškai neišnyksta [12].

Objektyvūs tyrimo metodai patvirtina, kad šis efektas gali būti kliniškai reikšmingas. Skrandžio scintigrafijos tyrimuose įrodyta, kad semagliutidas gali padidinti skrandžio turinio retenciją po kieto valgio. Tyrimo po 13 savaičių gydymo nustatytas reikšmingas 4 valandų retencijos padidėjimas, palyginti su placebo [14]. Nors šie tyrimai atlikti ne perioperacinėje populiacijoje, jie patvirtina biologinį mechanizmą, galintį lemti didesnę rezidualinio turinio kiekį. Svarbus kliniškas aspektas yra tai, kad virškinamojo trakto simptomai ne visada patikimai atspindi tikrąjį skrandžio motorikos sutrikimą. Pykinimas ar ankstyvas sotumas gali būti silpnai susiję su objektyviai išmatuotu skrandžio ištuštinimo greičiu, todėl vien simptomais pagrįsta perioperacinės rizikos stratifikacija gali būti nepakankama [4].

GLP-1 RA farmakokinetika turi svarbią reikšmę vertinant galimą poveikį perioperaciniu laikotarpiu. Klinikinėje praktikoje vartojami tiek kasdien skiriami, tiek kartą per savaitę leidžiami preparatai, todėl vien paskutinės dozės laikas ne visada tiksliai atspindi fiziologinį vaisto poveikį. Daugumos GLP-1 RA preparatų charakteristikose nurodoma, kad jie lėtina skrandžio ištuštinimą ir gali keisti kartu vartojamų geriamųjų vaistų absorbciją [8–10]. Nors ši informacija dažniausiai aptariama vaistų sąveikos kontekste, ji taip pat rodo, kad šie preparatai turi kliniškai reikšmingą poveikį skrandžio motorikai. Dvigubo veikimo agonistas tirzepatidas pasižymi ryškiu ankstyvu skrandžio ištuštinimo sulėtėjimu, kuris tęsiant gydymą dažnai susilpnėja [4]. Dėl to didžiausias neapibrėžtumas perioperaciniu laikotarpiu gali būti pirmosiomis gydymo savaitėmis, kai motorikos pokyčiai ir virškinamojo trakto nepageidaujami reiškiniai yra ryškiausi [15].

Dažniausi GLP-1 RA nepageidaujami reiškiniai yra pykinimas, vėmimas, ankstyvas sotumas ir vidurių užkietėjimas. Šie simptomai dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje arba didinant dozę ir daliai pacientų laikui bėgant sumažėja [13]. Vis dėlto klinikinė eiga išlieka heterogeniška. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti gastroparezės tipo simptomai, ypač esant

papildomiems rizikos veiksniams, tokiems kaip cukrinis diabetas su autonomine neuropatija, opioidų vartojimas ar ankstesni virškinamojo trakto motorikos sutrikimai [10]. Šių veiksnių kombinacija gali padidinti rezidualinio skrandžio turinio tikimybę ir potencialiai didinti aspiracijos riziką perioperaciniu laikotarpiu. Todėl vertinant pacientus, vartojančius GLP-1 receptorių agonistus, svarbu atsižvelgti ne tik į patį vaistą, bet ir į paciento gretutines ligas, gydymo fazę bei planuojamos procedūros pobūdį.

### 3.2. Normali skrandžio ištuštinimo fiziologija

Skrandžio ištuštinimas yra koordinuotas procesas, priklausantis nuo skrandžio dugno dalies adaptacijos, priengio peristaltikos, prievartčio funkcijos ir dvylikapirštės žarnos grįžtamojo ryšio mechanizmo. Skysčiai iš skrandžio paprastai pasišalina eksponentiškai, tuo tarpu kietas turinys pirmiausia turi būti mechaniškai susmulkintas prievartyje iki maždaug <1–2 mm dydžio dalelių. Tik po to jis gali būti efektyviai evakuojamas į dvylikapirštę žarną [16]. Šį procesą reguliuoja enterinė nervų sistema (angl. *enteric nervous system*), vagaliniai refleksai ir hormoniniai signalai, įskaitant gastriną, cholecistokininą, motiliną ir inkretinus [17]. Vagalinis tonusas svarbus skrandžio dugno relaksacijai po maisto patekimo, o koordinuotos prievartčio kontrakcijos užtikrina turinio homogenizaciją ir stūmimą skrandžio prievartčio sfinkterio kryptimi, kur sfinkteris veikia kaip dinaminis pasipriešinimo mechanizmas, todėl jo tonuso padidėjimas ypač reikšmingai lėtina kietų dalelių evakuaciją [17]. Skrandžio ištuštinimo greitį taip pat lemia maisto tūris, energinė vertė, osmoliariškumas ir sudėtis - riebalai ir baltymai paprastai jį lėtina [2]. Būtent ši fiziologinė logika sudaro standartinių priešoperacinių badavimo rekomendacijų pagrindą. Vis dėlto tokios rekomendacijos daugiausia paremtos sveikų asmenų atvejais ir ne visuomet atspindi situacijas, kai skrandžio motorika yra pakitusi dėl ligų ar farmakologinių veiksnių [18].

Aspiracijos rizika bendrosios anestezijos metu tiesiogiai susijusi su tuo, ar skrandyje išlieka kliniškai reikšmingas turinio kiekis, ir su šio turinio savybėmis [5]. Tradiciškai nurodoma, kad liekamasis tūris >1,5 ml/kg bei rūgštinis skrandžio turinys (pH <2,5) didina cheminės aspiracinės pneumonijos riziką, nors šios ribos nėra absoliučios ir daugiausia pagrįstos eksperimentiniais modeliais [5]. Praktikoje ypač svarbu tai, kad kietos dalelės laikomos pavojingesnėmis dėl mechaninės kvėpavimo takų obstrukcijos rizikos ir sudėtingesnio pašalinimo [19]. Todėl priešoperacinėje praktikoje svarbi ne vien badavimo trukmė, bet ir tai, ar ši trukmė iš tikrųjų atitiko fiziologinį skrandžio ištuštinimą. Jei motorika sulėtėjusi, standartiniai badavimo intervalai gali nepakankamai atspindėti realų skrandžio turinį [20].

Perioperaciniu laikotarpiu skrandžio motoriką gali keisti daugybė veiksnių. Opioidai, aktyvindami  $\mu$ -receptorius, slopina priengio kontrakcijas ir lėtina ištuštinimą, o anticholinerginiai preparatai bei simpatomimetikai taip pat gali mažinti motoriką [21]. Be farmakologinių veiksnių, reikšmingi ir patologiniai mechanizmai, ypač diabetinė autonominė neuropatija, kuri gali lemti kliniškai reikšmingą ar subklinikinę gastroparezę net ir nesant ryškių simptomų [22]. Klinikiniu požiūriu svarbu tai, kad simptomų nebuvimas negarantuoja normalaus skrandžio ištuštinimo. Naujesnėse apžvalgose pabrėžiama, kad dalis pacientų, kuriems nustatomas padidėjęs liekamasis tūris, gali būti asimptominiai. Dėl to vien simptomais grindžiama aspiracijos rizikos stratifikacija gali būti nepakankama, ypač kai kartu veikia keli motoriką lėtinantys veiksniai [23].

Skrandžio ultragarso tyrimas vis dažniau svarstomas kaip praktiškas metodas objektyvinti aspiracijos riziką tais atvejais, kai kyla abejonių dėl badavimo adekvatumo ar skrandžio turinio pobūdžio. Vertinant priengio skerspjuvio plotą pusiau sėdimose arba dešinėje lateralinėje padėtyje, galima apytiksliai nustatyti, ar skrandyje yra didesnis skysčio kiekis ar kietų dalelių [24]. Nors metodas priklauso nuo echoskopotojo patirties ir

nėra absoliučiai tikslus, jis suteikia papildomą objektyvią informaciją situacijose, kai vien klinikiniai kriterijai nėra pakankamai patikimi. Dėl šios priežasties dalis autorių siūlo ne universalų visų pacientų valdymo modelį, bet individualizuotą taktiką, kai didesnės rizikos pacientams taikomas papildomas objektyvus įvertinimas [20].

Klasikinės badavimo gairės, įskaitant ASA rekomendacijas, remiasi prielaida, kad fiziologinis skrandžio ištuštinimas daugumai pacientų yra pakankamai nuspėjamas [4]. Tačiau autoriai teigia, kad ši prielaida tampa mažiau patikima, kai skrandžio motorika modifikuojama farmakologiškai arba ją veikia gretutinės ligos [23]. Todėl šiuolaikinėje perioperacinėje praktikoje vis labiau akcentuojama ne vien universalių badavimo taisyklių laikymosi svarba, bet ir individualizuotas aspiracijos rizikos vertinimas, apimantis paciento klinikinį profilį, vartojamus vaistus ir, prireikus, objektyvius skrandžio turinio vertinimo metodus [20].

### 3.3. Aspiracijos mechanizmai bendrosios anestezijos metu

Plaučių aspiracija bendrosios anestezijos metu yra multifaktoris reiškinys, kuriam būtinos dvi pagrindinės sąlygos: skrandžio turinio buvimas ir nepakankama kvėpavimo takų apsauga. Anestezijos indukcijos metu slopinami kosulio ir rijimo refleksai, o neuromuskulinė blokada panaikina aktyvų balso plyšio užsidarymą. Kartu sumažėjęs apatinio stemplės rauko (angl. *lower esophageal sphincter*, LES) tonusas ir padidėjęs intragastrinis slėgis sudaro sąlygas regurgitacijai [5]. Šią riziką gali didinti ir kai kurie anestezijai naudojami vaistai. Inhaliaciniai anestetikai, propofolis bei opioidai gali mažinti LES spaudimą ir taip palengvinti skrandžio turinio patekimą į stemplę bei viršutinius kvėpavimo takus [25]. Klinikinės pasekmės priklauso nuo aspiruotos medžiagos pobūdžio: rūgštus skystis dažniausiai siejamas su cheminės aspiracinės pneumonijos išsivystymu, o kietos dalelės – su mechanine kvėpavimo takų obstrukcija bei potencialiai sunkesne komplikacijų eiga [26].

Stebimieji tyrimai, kuriuose prieš planines operacijas taikytas skrandžio ultragarsas, parodė, kad daliai pacientų skrandyje randama skysčio ar net kietų dalelių nepaisant standartinio badavimo [27]. Tokie radiniai dažnesni pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, nutukimu, gastroezofaginio reflukso liga arba vartojantiems skrandžio motoriką veikiančius vaistus [28]. Šiame kontekste GLP-1 receptorių agonistai turėtų būti vertinami kaip papildomas farmakologinis veiksnys, galintis didinti „funkciškai pilno skrandžio“ tikimybę, net jei klinikinių simptomų nėra [29].

Pastaraisiais metais perioperacinėje literatūroje aprašyti aspiracijos, regurgitacijos arba reikšmingo rezidualinio skrandžio turinio atvejai pacientams, vartojusiems ilgai veikiančius GLP-1 receptorių agonistus, ypač semagliutidą, nors jie laikėsi rekomenduotų badavimo intervalų [30]. Nors dauguma šių duomenų gauti iš pavienių atvejų aprašymų ar mažų klinikinių serijų, jie sustiprino susirūpinimą dėl galimos klinikinės rizikos ir paskatino peržiūrėti perioperacinio valdymo principus. Reaguodamos į šiuos signalus, 2023–2024 m. profesinės draugijos paskelbė rekomendacijas dėl GLP-1 RA vartojimo prieš operacijas. Ankstesniuose dokumentuose dažniau buvo siūloma laikino nutraukimo strategija, tuo tarpu vėlesnėse daugiaorganizacinėse rekomendacijose labiau akcentuotas individualizuotas rizikos vertinimas, atsižvelgiant į simptomus, gydymo fazę ir procedūros pobūdį [29;30;31]. Šios gairių evoliucijos priežastis yra ribota įrodymų bazė: biologinis mechanizmas yra aiškus, tačiau didelių prospektyvinių tyrimų, patikimai įvertinančių realų aspiracijos dažnio padidėjimą, vis dar trūksta.

### 3.4. Klinikiniai duomenis ir tyrimai

Pirmieji klinikiniai signalai apie galimą aspiracijos rizikos padidėjimą pacientams, vartojantiems GLP-1 receptorių agonistus, atsirado iš pavienių atvejų aprašymų. 2023–2024 m. literatūroje paskelbta pranešimų, kuriuose pacientams, vartojusiems semagliutidą ar kitus ilgai

veikiančius GLP-1 RA, prieš planines procedūras nustatytas reikšmingas rezidualinis skrandžio turinys arba anestezijos indukcijos metu įvyko regurgitacija ar aspiracija, nors buvo laikomasi rekomenduojamų badavimo intervalų [32]. Daugelyje tokių atvejų pacientai buvo besimptomiai arba turėjo minimalių virškinamojo trakto simptomų, todėl prieš procedūrą nebuvo laikomi didelės rizikos.

Didelių prospektyvinių randomizuotų tyrimų, tiesiogiai vertinančių aspiracijos dažnį GLP-1 RA vartotojams perioperaciniu laikotarpiu, šiuo metu nėra. Retrospektyvinių analizių interpretaciją apsunkina tai, kad aspiracija apskritai yra reta komplikacija – jos dažnis planinėse anestezijose siekia maždaug 1 atvejį iš 2 000–3 000 procedūrų [33]. Dėl šio retumo net ir nedideliame rizikos padidėjimui nustatyti reikėtų labai didelių pacientų imčių. Atsižvelgiant į šią metodologinę problemą, kai kurie autoriai siūlo aspiracijos riziką vertinti per tarpinį patofiziologinį rodiklį – liekamojo skrandžio turinio buvimą. Šis parametras yra lengviau išmatuojamas ir tiesiogiai susijęs su aspiracijos mechanizmu [24]. Nedidelės apimties perioperaciniai tyrimai, kuriuose naudotas skrandžio ultragarsas, parodė, kad dalis GLP-1 RA vartotojų dažniau priskiriami didesnei rizikai nepaisant standartinio badavimo [24;27]. Endoskopiniai duomenys taip pat rodo, kad pacientams, vartojantiems semagliutidą ar tirzepatidą, po naktinio badavimo gali būti randama kietų maisto likučių skrandyje [34]. Svarbus metodologinis apribojimas yra tai, kad dauguma šių tyrimų atlikti viename centre ir su ribota pacientų imtimi. Be to, ne visada pakankamai kontroliuojami kiti skrandžio motoriką veikiantys veiksniai, tokie kaip diabetinė autonominė neuropatija ar opioidų vartojimas, todėl GLP-1 RA indėlio atskyrimas nuo kitų veiksnių gali būti sudėtingas.

GLP-1 RA poveikis skrandžio ištuštinimui buvo dokumentuotas naudojant įvairius eksperimentinius metodus, įskaitant skrandžio scintigrafiją, kvėpavimo testus ir paracetamolio absorbcijos modelius [4]. Šie

tyrimai parodė, kad kai kurie preparatai, ypač semagliutidas ir tirzepatidas, gali reikšmingai sulėtinti skrandžio turinio evakuaciją. Semagliutido tyrimuose nustatytas reikšmingas kieto valgio retencijos padidėjimas po kelių gydymo savaičių, o tirzepatidui aprašytas ryškus ankstyvas skrandžio ištuštinimo sulėtėjimas, kuris ilgainiui gali susilpnėti dėl farmakodinaminio prisitaikymo [4].

Apibendrinant turimus duomenis, galima teigti, kad dabartinė įrodymų bazė daugiausia remiasi netiesioginiais duomenimis: atvejų aprašymais, retrospektyvinėmis analizėmis, farmakodinaminiais tyrimais ir ekspertų konsensusais [29]. Tiesioginių klinikinių tyrimų, kurie patikimai įvertintų aspiracijos rizikos padidėjimą GLP-1 RA vartotojams, kol kas nėra. Taigi šiuo metu galima daryti tris pagrindines išvadas. Pirma, GLP-1 receptorių agonistų sukeltas skrandžio ištuštinimo sulėtėjimas yra aiškiai dokumentuotas ir biologiškai pagrįstas [4;10]. Antra, kai kuriuose tyrimuose nustatytas padidėjęs rezidualinio skrandžio turinio kiekis [24;27;34]. Trečia, galutinė klinikinė baigtis – plaučių aspiracija – išlieka reta ir nepakankamai ištirta komplikacija [33].

### **3.5. Aspiracijos riziką modifikuojantys veiksniai GLP-1 receptorių agonistų vartotojams**

#### **Paciento veiksniai**

Tarp svarbiausių paciento veiksnių minimi 2 tipo cukrinis diabetas su autonominė neuropatija, nutukimas ir gastroezofaginio reflukso liga [28]. Šios būklės gali pačios savaime sutrikdyti skrandžio motoriką arba didinti regurgitacijos tikimybę. Papildomą riziką gali didinti hiatinė išvarža, ankstesnės viršutinio virškinamojo trakto operacijos ir funkciniai motorikos sutrikimai [36]. Tokiose situacijose net vidutinio laipsnio skrandžio ištuštinimo sulėtėjimas gali įgyti klinikinę reikšmę.

#### **Gydymo veiksniai**

Rizikai įtakos gali turėti ir gydymo charakteristikos. Didžiausias neapibrėžtumas dažniausiai stebimas gydymo pradžioje arba didinant vaisto dozę, kai virškinamojo

trakto nepageidaujami reiškiniai yra dažniausi [37]. Kai kurių preparatų poveikis skrandžio motorikai yra priklausomas nuo vaisto dozės, todėl didesnės dozės, naudojamos nutukimo gydymui, gali sukelti ryškesnį efektą [7].

Dvigubo veikimo agonistai, tokie kaip tirzepatidas, taip pat pasižymi ryškesniu ankstyvu poveikiu skrandžio ištuštinimui, kuris laikui bėgant gali susilpnėti [8].

#### **Procedūros ir anestezijos veiksniai**

Procedūros pobūdis taip pat svarbus aspiracijos rizikos modifikatorius. Skubios operacijos didina aspiracijos tikimybę dėl riboto badavimo laiko [10]. Anestezijos technika taip pat turi reikšmės: bendroji anestezija be apsaugotų kvėpavimo takų gali būti susijusi su didesne aspiracijos rizika nei anestezija su endotrachėjine intubacija ir greitos sekos indukcija (angl. *rapid sequence induction*) [9]. Sedacija be kvėpavimo takų apsaugos, pavyzdžiui, atliekant endoskopines procedūras, taip pat gali būti rizikinga, jei skrandyje išlieka turinio.

#### **4. Išvados.**

GLP-1 receptorių agonistai reikšmingai veikia skrandžio motoriką ir gali sulėtinti skrandžio ištuštinimą, todėl kai kuriems pacientams gali išlikti rezidualinis skrandžio turinys net laikantis standartinių priešoperacinio badavimo rekomendacijų. Nors biologinis mechanizmas yra aiškiai pagrįstas, dabartinė įrodymų bazė daugiausia remiasi farmakodinaminiais tyrimais, nedidelėmis klinikinėmis analizėmis ir pavieniais atvejų aprašymais, todėl tikrasis aspiracijos rizikos padidėjimo mastas išlieka neapibrėžtas. Šiuo metu racionaliausia strategija yra individualizuotas perioperacinės rizikos vertinimas, atsižvelgiant į gydymo fazę, paciento gretutines ligas ir procedūros pobūdį, prirėikus taikant papildomus objektyvius vertinimo metodus, tokius kaip skrandžio ultragarsas. Ateities perspektyviniai tyrimai būtini siekiant tiksliau apibrėžti šių vaistų klinikinę reikšmę aspiracijos rizikai anestezijos metu.

#### **Literatūros sąrašas:**

- [1] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
- [2] Lupianez-Merly C, Dilmaghani S, Blundo R, Murray S, Then S, Fiero P, et al. Mo1637 Effects of GLP-1 RECEPTOR or a dual GLP-1/GIP receptor agonists on gastrointestinal symptoms and gastric emptying: results from a large clinical practice database. *Gastroenterology* 2024;166:S-1066-S-1067. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(24\)02923-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(24)02923-8).
- [3] Jensterle M, Ferjan S, Ležaič L, Sočan A, Goričar K, Zaletel K, et al. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:975–84. <https://doi.org/10.1111/dom.14944>.
- [4] Jalleh RJ, Plummer MP, Marathe CS, Umaphysivam MM, Quast DR, Rayner CK, et al. Clinical consequences of delayed gastric emptying with GLP-1 receptor agonists and tirzepatide. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;110:1–15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae719>.
- [5] Warner MA. Clinical significance of pulmonary aspiration during anesthesia. *Anesthesiology* 1993.
- [6] Joshi GP, Abdelmalak BB, Weigel WA, Harbell MW, Kuo CI, Soriano SG, et al. 2023 American society of anesthesiologists practice guidelines for preoperative fasting: Carbohydrate-containing clear liquids with or without protein, chewing gum, and pediatric fasting duration-A modular update of the 2017 American society of anesthesiologists practice guidelines for preoperative fasting. *Anesthesiology* 2023;138:132–51. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004381>.
- [7] Case reports of perioperative aspiration in patients taking semaglutide. *Anesth Analg* n.d.:2023–4.

- [8] Most patients can continue diabetes, weight loss GLP-1 drugs before surgery, those at highest risk for GI problems should follow liquid diet before procedure. Asahq.org n.d. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2024/10/new-multi-society-glp-1-guidance> (accessed March 3, 2026).
- [9] Goyal RK, Guo Y, Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31:e13546. <https://doi.org/10.1111/nmo.13546>.
- [10] van Zuylen ML, Siegelaar SE, Plummer MP, Deane AM, Hermanides J, Hulst AH. Perioperative management of long-acting glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: concerns for delayed gastric emptying and pulmonary aspiration. *Br J Anaesth* 2024;132:644–8. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.01.001>.
- [11] Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1431292. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1431292>.
- [12] Nauck MA. Rapid Tachyphylaxis of the GLP-1-Induced Delay in Gastric Emptying. 2011.
- [13] Trulicity (dulaglutide) Summary of Product Characteristics / Prescribing Information: gastric emptying delay attenuated with ongoing dosing. EMA, 2025 . n.d.
- [14] Jensterle M. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with PCOS and obesity (scintigraphy). n.d.
- [15] Skelley JW. The impact of tirzepatide and GLP-1 receptor agonists on gastric emptying. n.d.
- [16] Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology* 2006;131:640–58. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.023>.
- [17] Tack J. diagnosis and management of gastric motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2024.
- [18] American Society of Anesthesiologists Committee. Practice Guidelines for Preoperative Fasting. *Anesthesiology* 2017.
- [19] Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Surv Anesthesiol* 1994;38:185. <https://doi.org/10.1097/00132586-199406000-00059>.
- [20] Van Zuylen ML. Perioperative management of long-acting GLP-1 receptor agonists. *Br J Anaesth* 2024.
- [21] Sanger GJ, Tuladhar BR. The role of endogenous opioids in the control of gastrointestinal motility: predictions from in vitro modelling. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 Suppl 2:38–45. <https://doi.org/10.1111/j.1743-3150.2004.00556.x>.
- [22] Ткач CM. Diabetic gastroparesis: epidemiology, mechanisms of development, modern approaches to the management. *Clin Endocrinol Endocr Surg* 2017;0:9–18. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(58\).2017.105532](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(58).2017.105532).
- [23] Kindel TL, Wang AY, Wadhwa A, Schulman AR, Sharaiha RZ, Kroh M, et al. Multi-society clinical practice guidance for the safe use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the perioperative period. *Surg Endosc* 2025;39:180–3. <https://doi.org/10.1007/s00464-024-11263-2>.
- [24] Perlas A, Arzola C, Van de Putte P. Point-of-care gastric ultrasound and aspiration risk assessment: a narrative review. *Can J Anaesth* 2018;65:437–48. <https://doi.org/10.1007/s12630-017-1031-9>.
- [25] Olsson GL. Pulmonary aspiration during anesthesia: incidence and risk factors. *Anesthesiology* n.d.
- [26] Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665–71. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103013440908>.
- [27] Bouvet L, Bellier N, Gagey-Riegel A-C, Desgranges F-P, Chassard D, De Queiroz Siqueira M. Ultrasound assessment of the prevalence of increased gastric contents and volume in elective pediatric patients: A prospective cohort study. *Paediatr Anaesth* 2018;28:906–13. <https://doi.org/10.1111/pan.13472>.
- [28] Bharucha AE, Kudva YC, Prichard DO. Diabetic gastroparesis. *Endocr Rev* 2019;40:1318–52. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00161>.

- [29] Merhavy ZI, Kowal Z, Spencer T, Trachuk AM, Aldanese A, Ahmed Z, et al. Perioperative anesthesia management of GLP-1 receptor agonists: a systematic review of potential risks. *Perioper Med (Lond)* 2026. <https://doi.org/10.1186/s13741-026-00662-9>.
- [30] Avraham SA, Hossein J, Somri F, Hawash N, Hochman O. Pulmonary aspiration of gastric contents in two patients taking semaglutide for weight loss. *Anaesth Rep* 2024;12:e12278. <https://doi.org/10.1002/anr3.12278>.
- [31] Kindel TL, Wang AY, Wadhwa A, Schulman AR, Sharaiha RZ, Kroh M, et al. Multisociety clinical practice guidance for the safe use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the perioperative period. *Surg Obes Relat Dis* 2024;20:1183–6. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2024.08.033>.
- [32] Anesthesia Patient Safety Foundation. Reports on GLP-1 receptor agonists and retained gastric contents. 2023.
- [33] Warner MA, Warner ME, Weber JG. Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology* 1993;78:56–62. <https://doi.org/10.1097/0000542-199301000-00010>.
- [34] Ukwade D, Hernandez LJ, Modi Z, Raza HS, Siegel M, Nwachukwu D, et al. GLP-1 receptor agonist increase retained gastric contents on EGD and same-day colonoscopy reduces this risk. *Front Med (Lausanne)* 2025;12:1638981. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1638981>.
- [35] American society of anesthesiologists consensus-based guidance on preoperative management of patients (adults and children) on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. [Asahq.org](https://www.asahq.org) n.d. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2023/06/american-society-of-anesthesiologists-consensus-based-guidance-on-preoperative> (accessed March 5, 2026).
- [36] Cangemi DJ, Lacy BE. Motility disorders of the stomach: Pathophysiologic mechanisms and evaluation. *Foregut (Thousand Oaks)* 2024;4:182–90. <https://doi.org/10.1177/26345161241239607>.
- [37] Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes* 2011;60:1561–5. <https://doi.org/10.2337/db10-0474>.