

Dominantní skupinu komplikací představují gastrointestinální obtíže, zejména nauzea, zvracení, dále průjem, nebo naopak zácpa, nadýmání a různé dyspepsie. Jsou typicky závislé na dávce a projevují se především v iniciační fázi léčby, přičemž jejich incidence s pokračující terapií klesá (12, 14). Přestože mají tyto symptomy většinou mírný až střední charakter a jsou pouze přechodné, představuje gastrointestinální intolerance nejčastější důvod k předčasnému přerušení léčby (12). Z hlediska bezpečnostního profilu je třeba zdůraznit, že při monoterapii agonisty receptoru GLP-1 je výskyt hypoglykemie velmi vzácný, což je dáno glukózo-dependentním mechanismem účinku těchto léčiv. Riziko hypoglykemie se však významně zvyšuje při současném podávání inzulínu nebo derivátů sulfonylurey (7, 18). V souvislosti s těmito účinky může u rizikových skupin, jako jsou starší či polymorbidní pacienti, docházet vlivem gastrointestinální nesnášenlivosti k sekundární dehydrataci, což vyžaduje zvýšený dohled nad renálními funkcemi (12, 13).

V oblasti hepatobiliárního systému byl u pacientů zaznamenán vyšší výskyt cholelithiázy a cholecystitidy, což je spíše interpretováno jako následek rychlé redukce hmotnosti než jako přímý farmakologický efekt samotných léčiv, ačkoliv nelze zcela vyloučit ani přímý vliv na motilitu žlučníku (14). Podobně diskutovaným tématem zůstává riziko akutní pankreatitidy. Přestože jsou jednotlivé případy evidovány, rozsáhlé observační studie a metaanalýzy neprokázaly konzistentní zvýšení rizika oproti jiným antidiabetikům. Přesto se u pacientů s touto anamnézou nadále doporučuje zvýšená opatrnost (13, 14).

Kromě běžných gastrointestinálních obtíží je v posledních letech věnována při léčbě GLP-1RA zvýšená pozornost výraznému zpomalení vyprazdňování žaludku, které může u části pacientů vést k rozvoji gastroparézy až subileózních stavů, perzistující nauzey a zvracení, s rizikem malnutrice a dehydratace. V souvislosti s těmito účinky bylo rovněž popsáno zvýšené riziko aspirace při celkové anestezii či hlubší sedaci, což následně vedlo k úpravám perioperačních doporučení (27).

U pacientů s DM 2. typu, zejména při rychlém zlepšení kompenzace glykemie, bylo v některých studiích se semaglutidem pozorováno přechodné zhoršení diabetické retinopatie, což je považováno spíše za důsledek rychlé normalizace glykemie než přímý toxický účinek léčiva (21).

V souvislosti s léčbou agonisty receptoru GLP-1 je v poslední době věnována pozornost také potenciální asociaci s výskytem neareritické přední ischemické neuropatie optiku (NAION). Tato vzácná oční komplikace byla dosud popsána převážně v observačních studiích a analýzách farmakovigilančních databází, a to zejména u pacientů s přidruženými vaskulárními rizikovými faktory, jako jsou DM, arteriální hypertenze či obstrukční spánková apnoe.

V roce 2024 velká kohortová studie u vysoce selektované populace pacientů (n = 16 827) identifikovala vyšší kumulativní incidenci NAION u osob léčených semaglutidem (8,9 % u diabetiků) ve srovnání s neléčenými (1,8 %) (22). Současná data neumožňují spolehlivě odlišit přímý farmakologický účinek od vlivu základního onemocnění či efektu rychlé metabolické kompenzace. Je však nutné zdůraznit, že tato data pocházejí ze specializovaného pracoviště a nelze je generalizovat na běžnou populaci; kauzální souvislost nebyla dosud potvrzena. Přesto se u pacientů s anamnézou ischemických očních příhod nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem doporučuje zvýšená klinická obezřetnost (22).

V otázce onkologické bezpečnosti prokázaly preklinické modely na hlodavcích potenciální riziko vzniku tumorů z C-buněk štítné žlázy. Avšak tento jev je připisován spíše specifické druhové citlivosti a vysoké expresi GLP-1 receptorů v parafolikulárních C-buňkách štítné žlázy u hlodavců. Dosavadní klinická data u lidské populace tuto asociaci nepotvrdila, což je pravděpodobně dáno výrazně nižší denzitou těchto receptorů v lidské štítné žláze (7). Navzdory absenci klinického průkazu u lidí zůstává anamnéza medulárního karcinomu štítné žlázy nebo syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie typu 2 (MEN 2) absolutní kontraindikací k zahájení léčby (7, 13).

Z hlediska kardiovaskulárních parametrů je při léčbě GLP-1RA pozorováno mírné zvýšení klidové srdeční frekvence (v průměru o 2–5 tepů za minutu). Tento fenomén je však hodnocen jako klinicky nevýznamný, neboť nebyl prokázán zvýšený výskyt arytmií ani negativní dopad na celkovou mortalitu (10, 14). Nicméně data vycházející z velkých studií, jako jsou LEADER, SUSTAIN-6 či REWIND, potvrdila u klíčových zástupců této skupiny signifikantní redukci rizika velkých nepříznivých kardiovaskulárních příhod (MACE) (17). Lze tedy shrnout, že spektrum nežádoucích účinků GLP-1RA je při správné titraci dávky a edukaci pacienta dobře zvladatelné (7, 14).

V posledních letech se v rámci sledování bezpečnosti léčby soustředí pozornost i na možné neuropsychiatrické nežádoucí účinky, zejména depresivní symptomy a suicidální myšlenky. Analýzy farmakovigilančních databází (např. FDA Adverse Event Reporting System – FAERS) a některé retrospektivní observační studie identifikovaly zvýšený počet hlášení depresivních příznaků a suicidality u pacientů léčených agonisty receptoru GLP-1RA (9). Kauzální souvislost s léčbou však dosud nebyla jednoznačně potvrzena. Naopak rozsáhlé klinické studie programu STEP, které zahrnují semaglutid v léčbě obezity, neprokázaly zvýšené riziko depresivních symptomů ani suicidality ve srovnání s placebem; u části pacientů bylo naopak zaznamenáno zlepšení psychické kvality života v souvislosti s redukcí tělesné hmotnosti (27, 28). Současná data tak nepodporují jednoznačný negativní psychický efekt GLP-1RA, přesto je u pacientů s anamnézou depresivní poruchy doporučena zvýšená klinická obezřetnost (13, 28). U části pacientů je také popisována zvýšená intolerance alkoholu a zhoršení symptomů gastroezofageálního refluxu (7, 13).

Při rychlé a výrazné redukci tělesné hmotnosti navozené GLP-1RA dochází kromě úbytku tukové tkáně i ke ztrátě svalové hmoty, přičemž podíl beztukové hmoty může tvořit významnou část celkového váhového úbytku. Tento jev může u starších pacientů, nebo u osob se sníženou fyziologickou rezervou, přispívat k rozvoji sarkopenie, poklesu fyzické výkonnosti a zvýšení rizika pádů (29, 30) (Tab. 3a a 3b).

Vliv úbytku hmotnosti na kostní metabolismus u žen po menopauze

Postmenopauzální období je charakterizováno poklesem hladiny estrogenů, který vede k urychlení kostní resorpce, úbytku kostní hmoty a zvýšení rizika osteoporotických fraktur. Současně dochází k významným změnám v distribuci tukové a svalové tkáně, zejména k nárůstu viscerální adipozity. Tyto změny významně přispívají ke zhoršení kardio-metabolického rizikového profilu a podílejí se na zvýšené morbiditě i mortalitě žen po menopauze (1, 3, 17, 18).