účinků, začínáme při terapii liraglutidem nízkou dávkou, kterou dle tolerance a účinnosti postupně zvyšujeme. Počáteční dávka je 0,6 mg jedenkrát denně po dobu minimálně jednoho týdne a následně lze postupně zvyšovat dávku o 0,6 mg (ne rychleji než každý týden) až po maximální doporučenou dávku 3,0 mg jedenkrát denně. Co se týče snášenlivosti a nežádoucích účinků, léčba může být doprovázena gastrointestinálními obtížemi, jako je nauzea, zvracení, průjem či zácpa. Incidence nevolností bývá největší zejména při zahájení léčby a pak dále s navyšováním dávkování. Je potřeba pacienta upozornit, že tyto účinky bývají přechodného rázu a dají se zmírnit pravidelným stravovacím režimem (menší porce častěji, omezit tučné výrobky, v praxi se osvědčila i aplikace ve večerních hodinách). V případě nežádoucích účinků při navyšování dávek můžeme doporučit setrvání na stávající nižší dávce delší dobu s pozvolnějším titrováním. Je vhodné pacienta v aplikaci edukovat a rozptýlit případné obavy z injekčního podání (např. demonstrační pero). Co se týče kontraindikací, užívání liraglutidu není doporučeno pacientům s anamnézou pankreatitidy, opatrnosti se doporučuje pacientům s cholelitiázou, či gastroparézou. Další kontraindikací je pozitivní rodinná či osobní anamnéza medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) a syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie typu 2 (MEN-2) (6, 7).

Semaglutid je homolog lidského GLP-1 (glukagonu podobný peptid) a působí jako agonista receptoru. Semaglutid je analog GLP-1 s 94% sekvenční homologií s lidským GLP-1, který je vyroben rekombinantní DNA technologií v buňkách *Saccharomyces cerevisiae*. Podobně jako endogenní GLP-1 i semaglutid snižuje glykemii v závislosti na koncentraci glukózy tím, že stimuluje sekreci inzulinu a snižuje sekreci glukagonu při vysoké glykemii. Při hypoglykemii semaglutid snižuje sekreci inzulinu a neovlivňuje sekreci glukagonu (1). V porovnání s přirozeným GLP-1 má semaglutid prodloužený poločas eliminace přibližně na jeden týden, takže je vhodný pro subkutánní podávání jednou týdně (2). Základní mechanismus prodloužení délky účinku je vazba na albumin, což vede ke snížené renální clearance a ochraně před metabolickou degradací. Kromě toho je semaglutid stabilizován proti degradaci enzymem DPP-4 (2).

K léčbě obezity je již od minulého roku k dispozici subkutánní semaglutid v přípravku Wegovy®. Byl uveden na trh v pěti různých silách s postupnou titrací od iniciační dávky 0,25 mg po udržovací dávku 2,4 mg v indikaci: pro kontrolu tělesné hmotnosti, včetně redukce a udržení hmotnosti, u dospělých s počátečním BMI ≥ 30 kg/m^2 (obezita) nebo ≥ 27 kg/m^2 až < 30 kg/m^2 (nadváha) a alespoň jednou komorbiditou související s hmotností a také pro kontrolu tělesné hmotnosti u dospívajících (ve věku ≥ 12 let) s obezitou a tělesnou hmotností > 60 kg. Jedná se o první a jediné antiobezitikum s prokázaným kardiovaskulárním přínosem, které je doporučeno kardiology v ESC guidelines z roku 2024. Vzhledem k tomu by mělo být nasazení semaglutidu zváženo ke snížení kardiovaskulární úmrtnosti, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody u pacientů s chronickým koronárním syndromem, kteří mají nadváhu nebo obezitu a netrpí diabetem. Toto doporučení vychází z výsledků klinické studie SELECT (8), ve které byl hodnocen semaglutid u osob s nadváhou nebo obezitou a s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním, avšak bez diabetu. Ve skupině se semaglutidem došlo ke snížení rizika výskytu primárního endpointu (kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda) o 20 % (HR = 0,80; 95% CI 0,72–0,90; P < 0,001). Subanalýzy pak prokázaly také signifikantní pokles rizika infarktu myokardu, srdečního selhání i celkové úmrtnosti. Tyto výsledky byly konzistentní napříč podskupinami (věk, pohlaví, BMI, přítomnost srdečního selhání, hladina glykovaného hemoglobinu). Dalším pozitivním výsledkem kromě redukce hmotnosti byla remise prediabetu po 104 týdnech u 65,7 % prediabetiků (vs. pouze 21,4 % u placeba). Naopak 12 % pacientů z placebo skupiny progredovalo za stejnou dobu do diabetu 2. typu (vs. pouhých 3,5 % u skupiny léčené semaglutidem). Riziko vzniku diabetu bylo tedy nižší o významných 73 %. Snížila se i hladina triglyceridů o 18 % (vs. -3 % u placeba), a především došlo k enormnímu poklesu hsCRP o 39 % (oproti pouhým -2 % u placeba) (8). Takto významné snížení zánětlivého markeru může být jedním z vysvětlení pro tak zásadní zmírnění kardiovaskulárního rizika, jelikož aterosklerózu vnímáme jako zánětlivé onemocnění.

Další významnou studií provedenou se semaglutidem byla studie FLOW zaměřená primárně na renální parametry (10). Byli do ní zařazeni pacienti s DM 2. typu a chronickým onemocněním ledvin (CKD) (eGFR 25–75 ml/min a albuminurie), kteří byli randomizováni k podávání semaglutidu (1 mg/týden s. c.) anebo placeba a sledováni po dobu čtyř let. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval progresi CKD a úmrtí z renálních anebo kardiovaskulárních příčin. Jak ukázaly výsledky, semaglutid snížil riziko tohoto primárního sledovaného parametru o 24 % (HR 0,75; p < 0,03) a riziko úmrtí z jakýchkoliv příčin o 20 % (HR 0,80; 95% CI: 0,67–0,95). Studie FLOW tak potvrdila renální protektivitu semaglutidu, jež byla dosud prokazována jen u gliflozinů. Na základě těchto výsledků je semaglutid doporučen u diabetického CKD a lze jej kombinovat s glifloziny. Subkutánní formu (preparát Ozempic®) využíváme k léčbě diabetes mellitus 2. typu a je k dispozici v předplněných perech. Počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidu jednou týdně, po 4 týdnech se dávka zvyšuje na 0,5 mg jednou týdně a minimálně po 4 týdnech s dávkou 0,5 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykemie může dávka zvýšit na 1 mg jednou týdně. Semaglutid je indikován k léčbě dospělých pacientů s nedostatečně kompenzovaným DM 2. typu jako doplněk k dietním opatřením a cvičení. Stejnou indikaci má i perorální forma k léčbě DM 2. typu Rybelsus® (9).

Úskalím pro širší využití semaglutidu v praxi jsou potenciální nežádoucí účinky. Nejčastěji se setkáváme, a také nejčastěji hlášené, jsou gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. V kombinaci s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem se může objevit hypoglykemie, avšak incidence závažné či lehké hypoglykemie je celkově nízká a nepřekračuje při jakékoliv dávce semaglutidu 8 % (9). Dále si při použití semaglutidu (jako i ostatních GLP-1 receptorových agonistů) musíme dát pozor na výskyt akutní pankreatitidy v anamnéze. V tomto případě je doporučena opatrnost,