

nému poklesu systolického i diastolického krevního tlaku a zlepšení zejména postprandiální glykemie. Kombinace účinků GLP-1 agonistů je v rámci stávajícího portfolia antidiabetických léků včetně inzulínu unikátní. Mezi další výhody GLP-1 agonistů patří minimální výskyt hypoglykemií a také komplementarita jejich působení k účinkům dalších perorálních antidiabetik i inzulínu. Na rozdíl od gliptinů jsou GLP-1 agonisté podáváni injekčně (obvykle 1× denně nebo 1× týdně) a jejich aplikace je spojena s poněkud vyšším výskytem nežádoucích účinků – zejména gastrointestinálních (bolesti břicha, nauzea, zvracení, průjem) (24, 25). Tyto nežádoucí účinky se však obvykle nejvíce vyskytují na počátku léčby a po několika týdnech podávání se významně zmírňují až zcela mizí.

Kardiovaskulární účinky GLP-1, gliptinů a GLP-1 agonistů

Receptory pro GLP-1 jsou kromě gastrointestinálního traktu přítomny také v centrálním nervovém systému, v myokardu (zde zřejmě převážně v sinoatriálním nodu), v buňkách hladké svaloviny cév, v endoteliálních buňkách a v makrofázích (26). Navázání GLP-1 na receptor stimuluje produkci cyklického adenosin monofosfátu a aktivaci proteinkinázy A, což vede v myokardiálních buňkách ke zvýšení vychytávání glukózy a obecně k pozitivně inotropním účinkům. Podávání GLP-1 vedlo u diabetiků 2. typu ke snížení cévní rezistence a také ke zlepšení endoteliální dysfunkce (27). Kromě popsaných vlivů GLP-1 na myokard a endotel mohou být pozitivní účinky tohoto hormonu také zčásti zprostředkovány jeho působením na aterosklerotický proces (28).

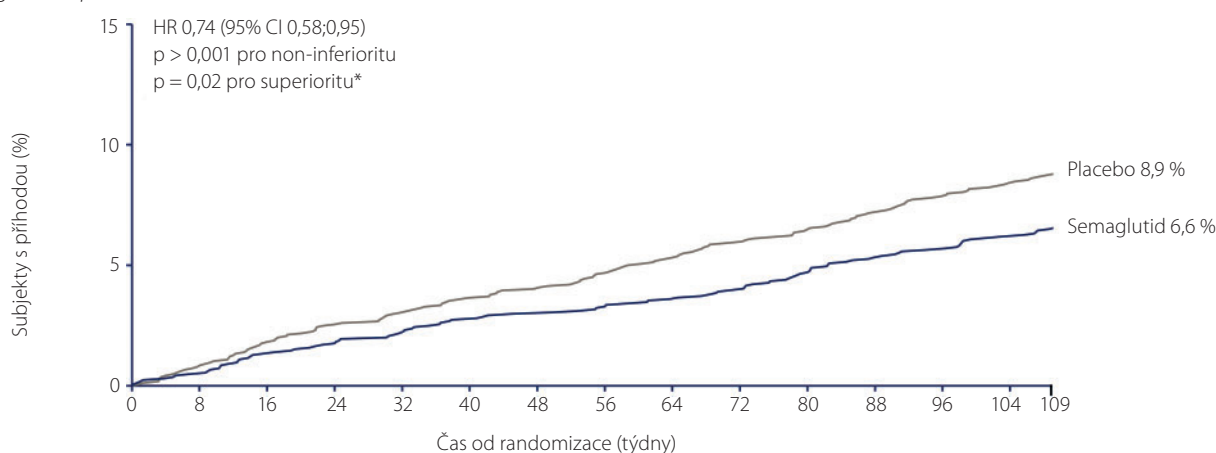
Kromě studií zaměřených na podávání exogenního GLP-1 se podobně efektivní zdá být i podání GLP-1 agonistů a v experimentu i některých gliptinů.

Kardiovaskulární studie s gliptiny a GLP-1 agonisty

V současné době jsou k dispozici výsledky 3 kardiovaskulárních studií, kde byl porovnáván vliv gliptinů vs. placebo na výskyt kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu zároveň léčených standardní antidiabetickou léčbou (studie SAVOR-TIMI se saxagliptinem (29), studie TECOS se sitagliptinem (30), studie EXAMINE s alogliptinem) (31). Výsledky pro všechny testované gliptiny byly stran kardiovaskulární bezpečnosti (kombinovaný endpoint smrti z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod) neutrální s výjimkou zvýšení rizika hospitalizace pro srdeční selhání ve studii SAVOR-TIMI se saxagliptinem a naznačené podobné tendence s alogliptinem (29, 31). Za podrobnější zmínku stojí studie CAROLINA, která na rozdíl od předchozích tří studií neporovnávala účinky linagliptinu na kardiovaskulární komplikace s placebem, ale s derivátem sulfonylurey glimepiridem (32). Tato studie prokázala, že přidání linagliptinu u diabetiků 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem má na kombinovaný cíl – smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozkové příhody – srovnatelný vliv jako podávání derivátu sulfonylurey glimepiridu (32). Glimepirid byl sice spojen s významně vyšším výskytem hypoglykemií, ovšem toto zvýšení se nijak neprojevovalo v ovlivnění kardiovaskulárních komplikací. Gliptiny tak lze obecně považovat za kardiovaskulárně bezpečné, ale nikoliv kardioprotektivní (33). V případě saxagliptinu a alogliptinu není dle SPC i aktuálních doporučení vhodné jejich podávání u pacientů s přítomností srdečního selhání (15, 34).

V současné době máme k dispozici výsledky 7 ukončených studií s podáváním GLP-1 agonistů – studie ELIXA (lixisenatid) (35), studie LEADER (liraglutid) (36), studie EXCEL (exenatid 1× týdně) (37), studie SUSTAIN 6 (semaglutid 1× týdně s.c) (38), studie REWIND (dulaglutid 1× týdně) (39), studie HARMONY (albiglutid 1× týdně) (40) a studie

Obr. 2. Primární kardiovaskulární endpoint (smrt z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody) ve studii SUSTAIN 6 (s.c. semaglutid vs. placebo)



Počet subjektů v riziku								
Semaglutid	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524	1513
Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479	1466

Obr. 2A. Čas od počátku do první potvrzené MACE (primární endpoint) u subjektů ve studii SUSTAIN 6 celkově. *Superiorita nebyla předem specifikována. Kaplan–Meierovy odhady: Coxův model proporcionálních rizik pro čas od randomizace do první MACE, potvrzené EAC, v celkovém analyzovaném souboru a léčba podle interakce podskupin, v případě relevance, jako fixní faktor(y). Data byla sloučena pro skupiny se semaglutidem, resp. pro skupiny s placebem. CI, interval spolehlivosti; KV, kardiovaskulární; EAC, Komise pro posuzování příhod; HR, poměr rizik; MACE, významná nežádoucí kardiovaskulární příhoda. Marso SP et al. N Engl J Med 2016; 375: 1834–1844.