

PIONEER 6 (semaglutid p. o. 1× denně) (41). Podrobnější charakteristiky jednotlivých studií jsou shrnuty v tabulce 1.

Je třeba zdůraznit, že šlo (s výjimkou studie REWIND) o studie primárně designované jako non-inferioritní – tedy s cílem prokázat dle požadavku regulačních agentur, že kardiovaskulární bezpečnost podávaného GLP-1 agonisty je srovnatelná s placebem. Všechny studie byly dvojitě slepé a randomizované a účinná látka nebo placebo byly přidávány ke stávající antidiabetické léčbě. Cílem bylo dosažení optimální kompenzace diabetu u všech pacientů tak, aby se konečné hodnoty HbA<sub>1c</sub> mezi aktivní a placebovou skupinou významněji nelišily.

Studie ELIXA s lixisenatidem a studie EXCEL s exenatidem podávaným 1× týdně neprokázaly signifikantní vliv těchto látek na kombinovaný kardiovaskulární cíl (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody). V případě studie EXCEL však došlo ke snížení celkové mortality.

Ve studiích LEADER s liraglutidem, SUSTAIN 6 se subkutánně podávaným semaglutidem (Obr. 2), i HARMONY s albiglutidem a REWIND s dulaglutidem (Obr. 3.) došlo k významnému poklesu kombinovaného kardiovaskulárního cíle. Ve studii PIONEER 6 srovnávající orální semaglutid s placebem byl vliv na kardiovaskulární komplikace numericky vyšší pro semaglutid a byla potvrzena non-inferiorita, avšak nikoliv superiorita vůči placebu.

Ve studii LEADER (liraglutid) byla snížena celková i kardiovaskulární mortalita. V ostatních kardiovaskulárních studiích s GLP-1 agonisty nebyla celková ani kardiovaskulární mortalita významně ovlivněna.

## Jak inkretinová léčba snižuje kardiovaskulární komplikace a je efekt přítomen jen u některých GLP-1 agonistů?

V uvedených kardiovaskulárních studiích s GLP-1 agonisty nedošlo ke snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací v případě lixisenatidu a exenatidu, zatímco u ostatních GLP-1 agonistů byla kardioprotektivita přítomná. Lze tedy říci, že nejde o efekt celé třídy, ale pouze vybraných preparátů. Neutrální vliv podávání gliptinů lze zřejmě do určité míry vysvětlit nižšími dosaženými hladinami GLP-1 a nepřítomností pozitivních vlivů na tělesnou hmotnost, krevní tlak a lipidy.

Přesné vysvětlení rozdílů zodpovědných za různý efekt jednotlivých GLP-1 agonistů na kardiovaskulární komplikace je obtížné. Nabízí se poločas daného preparátu (významně kratší u lixisenatidu než u ostatních), adherence pacientů k léčbě (byla relativně nízká ve studii EXCEL asi z důvodu relativně komplikované aplikace), případně rozdíly ve struktuře jednotlivých GLP-1 agonistů (preparáty s nižší homologií s lidským GLP-1 – exenatid a lixisenatid – kardiovaskulární komplikace neovlivnily) a také určité rozdíly v populacích jednotlivých studií.

Rovněž přesný mechanismus účinku GLP-1 agonistů na snížení kardiovaskulárních komplikací není zcela jasný. Z tvaru a charakteru křivek výskytu kardiovaskulárních komplikací a jejich rozdílů mezi placebovou a léčenou skupinou vyplývá, že efekt nastupuje v řádu roku až několika let podobně jako například ve studiích se statiny. To naznačuje efekt na stabilitu a progresi aterosklerotického plátu, což potvrzují i výsledky řady experimentálních studií. Zda jde opravdu převážně o tento mechanismus nebo o kombinaci s jinými (vliv snížení hmotnosti, zlepšení

dyslipidemie, poklesu krevního tlaku či zcela jiné mechanismy), ukáže až čas a výsledky dalších studií.

Z dalších možných mechanismů stojí za zmínku ještě nefroprotektivní efekt většiny GLP-1 agonistů. V řadě studií zejména s liraglutidem, semaglutidem a dulaglutidem bylo prokázáno zpomalení progresu diabetické nefropatie – zejména snížení progresu a nového vzniku albuminurie. Vzhledem k těsné souvislosti diabetické nefropatie a kardiovaskulárních komplikací může i toto snížení v dlouhodobějším horizontu přispívat ke kardioprotektivě některých GLP-1 agonistů.

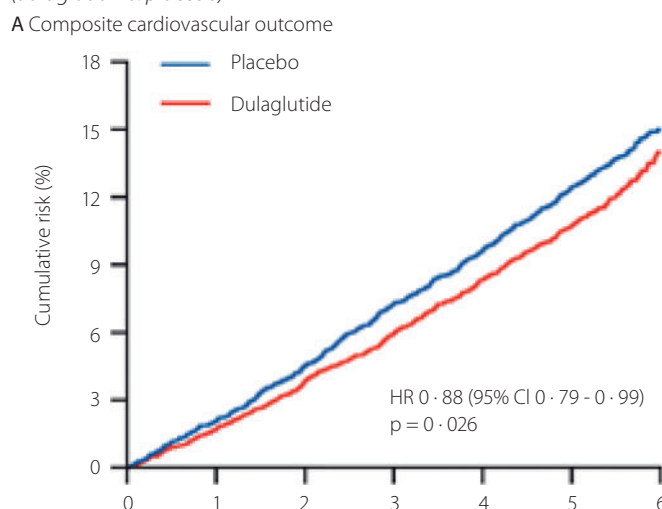
## Interpretace výsledků kardiovaskulárních studií: co z nich plyne pro klinickou praxi?

K interpretaci výsledků uvedených studií je třeba vycházet z toho, že populace pacientů se v rámci jednotlivých studií dosti významně lišila, což může být zčásti zodpovědné za rozdílné výsledky. Studie se také do značné míry lišily počtem pacientů, délkou trvání a řadou dalších parametrů.

Zatímco do většiny studií byli zařazeni převážně nebo výhradně pacienti s anamnézou prodělané kardiovaskulární příhody, ve studii REWIND (dulaglutid) tvořili více než 68 % populace nemocní v primární prevenci. Tato populace byla naopak minoritní ve studii LEADER (liraglutid), SUSTAIN 6 (semaglutid s.c.), EXCEL (exenatid 1× týdně) i PIONEER 6 (semaglutid p.o.). Studie HARMONY (albiglutid) a ELIXA zahrnovaly pouze pacienty v sekundární prevenci.

Z GLP-1 agonistů, které jsou k dispozici v České republice, tak máme pro liraglutid k dispozici důkazy o snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací i kardiovaskulární a celkové mortality a pro subkutánně podávaný semaglutid a dulaglutid důkazy o snížení kardiovaskulárních komplikací (kompozit smrti z kardiovaskulárních příčin, nefatálních cévních mozkových příhod a nefatálního infarktu myokardu). Aktualizovaná doporučení Americké diabetologické asociace/Evropské asociace pro studium diabetu doporučují nasazení GLP-1 agonistů jako léků druhé

**Obr. 3.** Primární kardiovaskulární endpoint (smrt z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody) ve studii REWIND (dulaglutid vs. placebo)



Number at risk							
Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741