

# Kardiovaskulárne účinky agonistov GLP-1 receptorov

A. Dukát, M. Kriška, J. Gajdošík, D. Baláž, P. Sabaka, L. Mistríková, P. Gavorník, L. Gašpar

## Súhrn

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu majú významne vyššie riziko rozvoja ochorení kardiovaskulárneho systému v porovnaní s nediabetikmi. Majú 2 – 4-násobne vyššie riziko úmrtia na ochorenia kardiovaskulárneho systému. Infarkt myokardu a náhla mozgovcovieva príhoda predstavujú celé tri štvrtiny všetkých úmrtí v tejto skupine pacientov. Nezriedka sa preto diabetes mellitus tiež považuje za ekvivalent infarktu myokardu. V sekundárnej prevencii týchto pacientov našla svoje miesto hypolipidemická liečba statínmi a v súčasnosti aj antihyperglykemická liečba agonistami GLP-1 receptorov. Predložená práca v prehľade rozoberá ich kardiovaskulárne priaznivé vlastnosti.

## Kľúčové slová

kardiovaskulárny systém – diabetes mellitus – GLP-1 – liečba

## Summary

**Cardiovascular effects of GLP1 receptor antagonists.** Patients with type 2 diabetes mellitus have a significantly increased risk of developing cardiovascular diseases compared to control patients. The risk of mortality for cardiovascular diseases in this group is 2 to 4 times higher. Myocardial infarction and stroke account for three quarters of all their deaths. Diabetes mellitus is often considered to be an equivalent to myocardial infarction. Hypolipidemic therapy with statins and antihyperglycemic therapy with GLP-1 receptor agonists have recently found their place in the secondary prevention aimed at these patients. This paper provides an overview of their beneficial cardiovascular effects.

## Keywords

cardiovascular system – diabetes mellitus – GLP-1 – treatment

## ÚVOD

Pacienti s diabetes mellitus majú až sedemnásobne vyššie riziko rozvoja kardiovaskulárnych ochorení v porovnaní s nediabetikmi [1]. Až 68 % diabetikov vo veku nad 65 rokov zomrie na niektorú z foriem ochorení kardiovaskulárneho systému [2].

Kardiovaskulárna mortalita u dospelých s diabetom je 2 – 4-násobne vyššia než u dospelých nediabetikov [3]. Z tohto dôvodu sú pacienti s diabetes mellitus zaradovaní priamo do sekundárnej prevencie, nakoľko ich stupeň rizika je porovnateľný s nediabetikmi, ktorí už infarkt myokardu prekonali [4]. Z pohľadu kardiológa možno teda považovať diabetes mellitus za kardiovaskulárne ochorenie a je takto zaradený i pri stratifikácii daného rizika u pacienta v systéme SCORE.

Aj napriek efektívnejšej kontrole rizikových faktorov (i liečbe statínmi) v tejto

skupine pacientov sú stále makrovaskulárne komplikácie vedúcou príčinou ich úmrtia [5].

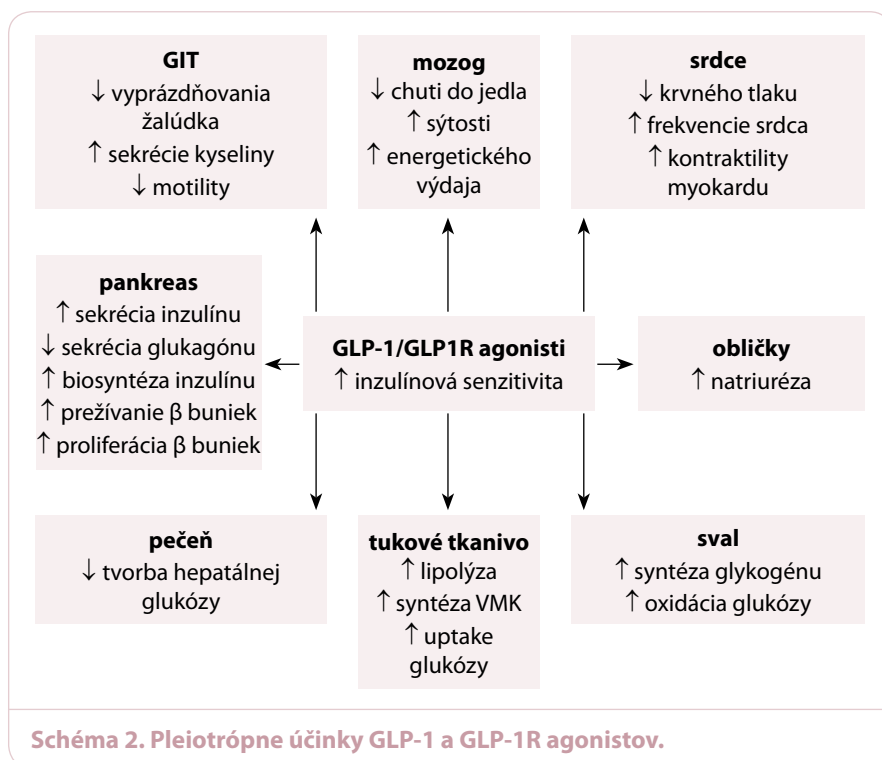
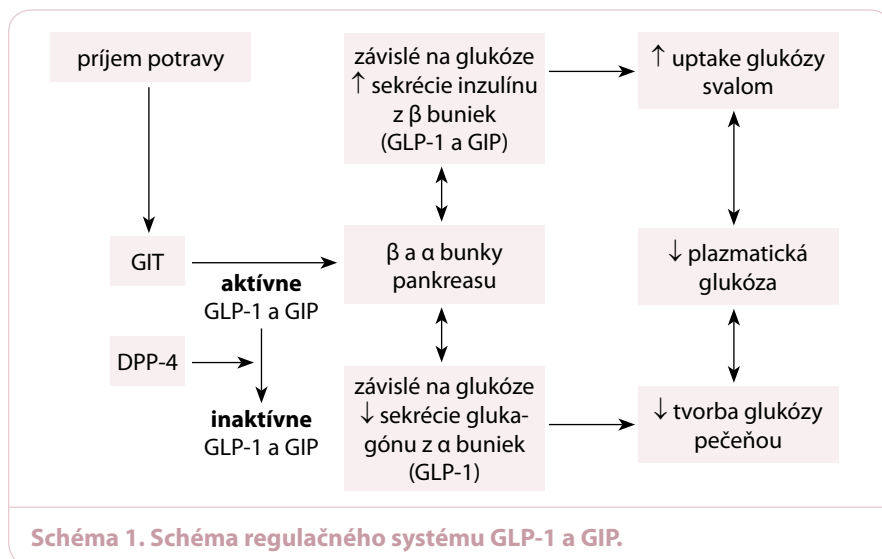
## INKRETÍNOVÝ EFEKT

Už pred 50 rokmi McIntyre et al popísali fakt, že intrajejunálna glukóza vedie ku väčšiemu uvoľňovaniu inzulínu než intravenózne podanie glukózy [6]. Intestinálna komponenta predstavuje 50 – 70 % celkového množstva inzulínu vylúčeného po záťaži glukózou. Tento fenomén bol nazvaný ako tzv. inkretínový efekt [7], ktorý je zhoršený u pacientov s diabetes mellitus 2. typu [8]. Ukázalo sa, že inkretínový efekt závisí od absorpcie glukózy (stravy) z čreva [9].

Za väčšinu inkretínového efektu sú zodpovedné dva faktory: glukagón-like peptid 1 (GLP-1) a na glukóze závislý inzulínotropný polypeptid (GIP) [10]. Oba peptidy (GLP-1 a GIP) sa vylučujú po požití potravy. GLP-1 sa tvorí hlavne

v enterokrínných L bunkách, ktoré sa nachádzajú v distálnom čreve a jeho účinky idú väzbou na GLP-1 receptory (GLP-1R). Ich expresia je v pankrease, srdci, cievach, gastrointestinálnom trakte, obličkách, pľúcach, hrudníku a v centrálnom nervovom systéme. V  $\beta$  bunkách pankreasu na zvýšené koncentrácie glukózy reaguje GLP-1 stimuláciou sekrécie inzulínu [11]. Na schéme 1 sú schematicky znázornené hlavné regulačné dráhy tohto systému [12].

Keďže väčšina  $\alpha$  buniek neexprimuje GLP-1R a pretože GLP-1 inhibuje sekréciu glukagónu (aj u pacientov s diabetes mellitus 1. typu s nízkou pankreatickou rezervou), všetky mechanizmy, akými GLP-1 znižuje sekréciu glukagónu, nie sú celkom jasné. Môže byť to závislé aj na proteín kináze A (PKA) a nezávislé od parakrinných účinkov glukózy mediovaných inzulínom alebo somatostatínom (somatostatínovým recep-



torom podtypu-2) [13]. GLP-1 znižuje gastrointestinálnu motilitu a zvyšuje tak možnosť vstupu nutrientov absorpciou z gastrointestinálneho traktu [14]. Tento účinok sa považuje za významný pre normalizáciu zvýšenej postprandiálnej glykémie a pre inzulínotropne účinky GLP-1 na udržanie postprandiálnej homeostázy. GLP-1 účinky zasahujú aj do neurálnej modulácie a do periférnych účinkov, ktoré zvyšujú sýtosť, pokojový energetický výdaj a znižujú plazmatické koncentrácie voľných mastných

kyselín [15]. Ako GLP-1, tak aj GIP zvyšujú odpoveď inzulínu závislého na glukóze ochranou β buniek pred cytokínmi indukovanej apoptózy [16]. Toto má svoj potenciálny význam pre pacientov s diabetes mellitus 2. typu a viedlo ku vývoju GLP-1R agonistov.

Na schéme 2 sú schematicky znázornené pleiotrópne účinky GLP-1 a GLP-1R agonistov [17]. Fenomén zvýšenia glukózovej citlivosti, ktorý sa pozoroval pri β bunkách rezistentných na glukózu sa nazýva glukózová schopnosť (t.j. veľkosť

odpovede sekrécie inzulínu na vzostup koncentrácie glukózy).

Dipeptidylpeptidáza-4 (DPP-4) je rovnako exprimovaný transmembránový proteín, ktorý vyberá N-terminálne dipeptidy z rôznych substrátových hormónov, chemokínov, neuropeptidov a rastových faktorov. Inhibitory DPP-4 blokujú degradáciu GLP-1 a GIP, zvyšujú ich inzulínotropný efekt a zlepšujú tým aj glykémiu [18].

GLP-1R agonisti predstavujú novú triedu antihyperglykemických liečiv, ktoré zlepšujú stav a prežívanie β buniek (zlepšenie postprandiálnej hyperglykémie), potláčajú glukagón (zlepšenie hyperglykémie nalačno), zlepšujú inzulínovú rezistenciu (mierny efekt), ovplyvňujú energetický príjem (zosilnenie signálov sýtosti), s iba minimálnymi vedľajšími účinkami (neutrálnosť voči telesnej hmotnosti a sú nehypoglykemizujúce). Inkretíny zasahujú do väčšiny patofyziologických mechanizmov, ktoré sú dôležité u diabetes mellitus 2. typu (tab. 1). Sú to teda dva kľúčové mechanizmy patogenézy diabetes mellitus – dysfunkcia β buniek a inkretínový deficit. V kardiovaskulárnom systéme inkretíny zvyšujú endogénnu antioxidantnú ochranu, inhibujú apoptózu kardiomyocytov a znižujú endotelový zápal a jeho dysfunkciu [19]. Vplyv na HbA<sub>1c</sub> je pokles v priemere 1,6 %. Vplyv na telesnú hmotnosť je podobný ako pri skupine SGLT-2 inhibítorov (priemerný pokles o 4 kg), čo je rozdiel oproti DPP-4 inhibítorom (bez zmeny telesnej váhy). Majú potenciál pre antihyperglykemickú kombinovanú liečbu.

## VPLYVY NA KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM

GLP-1 má na kardiovaskulárny systém pleiotrópne účinky. Jeho agonisti zvyšujú endotelovú fosforyláciu NO syntázy a tvorbu NO (cestou aktivácie 5-AMP proteín kinázy) [19,20]. GLP-1 chráni mikrovaskulárny systém srdca voči oxidatívne stresu, apoptóze a pred dysfunkciou u diabetu. Zlepšuje tým funkciu srdca a jeho glukózový metabolizmus [21]. Ak sa podali dve látky spolu

**Tab. 1. Fyziologické účinky GLP-1R agonistov.****aktivity GLP-1**

- ↓ tvorby glukagónu
- ↑ syntézy a sekrécie inzulínu

**kontrola glykémie**

- ↓ HbA<sub>1c</sub>
- ↓ FPG
- ↓ PPG

**vplyv na telesnú hmotnosť**

- ↓ vyprázdňovanie žalúdka
- ↓ kalorického príjmu
- ↓ hmotnosti

s metformínom, klinický benefit bol ešte väčší, teda poškodenie endotelu vyvolanému hyperglykémiou bolo menšie [22]. Trojmesačná liečba exenatidom u pacientov s obezitou a prediabetom má na mikrovaskulárnu endotelovú funkciu, znaky zápalu, oxidatívny stres a vaskulárnu aktiváciu rovnaké účinky ako metformín [21]. GLP-1 krátkodobe zlepšuje prietok krvi brachiálnej artérie, po dvojmesačnej zlepšenej kontrole glykémie sa však tento významne znížil [23]. V experimente mal priaznivý vplyv aj na rozvoj a progresiu aterosklerotického plaku. U obéznych pacientov infúzia GLP-1 významne zvyšuje vylučovanie sodíka (o 60 %), vápnika (o 60 %), chloridov (o 44 %) a znižuje vylučovanie vodíka H<sup>+</sup> (o 75 %). Naznačuje to teda aj na možné renoprotektívne vlastnosti [24].

### VPLYVY NA ZÁVAŽNÉ KARDIOVASKULÁRNE PRÍHODY

Z retrospektívnej analýzy pacientov s diabetes mellitus 2. typu (n = 39 275) liečených exenatidom alebo inými liečbami znižujúcimi glykémiu (n = 381 218) agonista GLP-1 znižoval o 19 % výskyt závažných príhod a o 12 % hospitalizácie z kardiovaskulárnych príhod [25]. Tento benefit však nebol potvrdený v integrovanej analýze 12 kontrolovaných randomizovaných, krátko trvajúcich klinických štúdiách (12 – 52 týždňov) pri porovnaní exenatidu s placebom alebo inzulínom [26].

U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním v štádiách II/IV (diabetikov i ne-

**Tab. 2. Rozdiely v účinkoch agonistov GLP-1 receptorov.**

|                                                                                                           | Krátko účinkujúce | Dlhšie účinkujúce      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|
|                                                                                                           | exenatid          | exenatid (1× týždenne) |
|                                                                                                           | lixisenatid       | liraglutid             |
|                                                                                                           |                   | albiglutid             |
|                                                                                                           |                   | dulaglutid             |
|                                                                                                           |                   | semaglutid             |
| <b>Klinické účinky</b>                                                                                    |                   |                        |
| GLP-1R aktivácia                                                                                          | intermitentná     | kontinuálna            |
| pokles HbA <sub>1c</sub>                                                                                  | +                 | ++                     |
| zníženie FPG                                                                                              | +                 | ++                     |
| zníženie PPG                                                                                              | ++                | +                      |
| spomalenie vyprázdňovania žalúdka                                                                         | ++                | ↔                      |
| pokles telesnej hmotnosti                                                                                 | ++                | ++                     |
| pokles krvného tlaku                                                                                      | +                 | +                      |
| vzostup frekvencie srdca                                                                                  | ↔                 | +                      |
| HbA <sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobín, FPG – plazmatická glukóza nalačno, PPG – postprandiálna glukóza |                   |                        |

diabetikov) infúzia GLP-1 viedla ku zlepšeniu funkcie ľavej komory (EF), spotreby kyslíka v myokarde, vzdialenosti počas šiestiminútovej chôdzi a kvalitou života [27].

Všetky tieto sledovania však potrebujú potvrdenie v ďalších klinických štúdiách.

### ROZDIELY V ÚČINKOCH GLP-1 AGONISTOV

Skupina GLP-1 agonistov má ako skupinový efekt rovnaký mechanizmus účinku, majú svoje pleiotrópne účinky a tiež určité rozdiely vyplývajúce z farmakokinetických a štrukturálnych vlastností. V prehľade sú uvedené v tab. 2.

Rozdiely spočívajú predovšetkým v dĺžke trvania účinku [11,28]. Odlišnosti sú aj v účinku na zníženie postprandiálnych zmien triacylglycerolov nezávisle od vyprázdňovania žalúdka (teda potenciálny vplyv na zníženie kardiovaskulárneho rizika môže ísť aj cestou zlepšenia postprandiálnej lipémie) [29]. Nevýhodou je potreba parenterálneho podania látky formou injekcie, stále vysoká cena týchto liečiv, gastrointestinálne vedľajšie nežiaduce účinky (i pankreatitída) a aj kompliance pacientov ku tejto liečbe.

### ZÁVER

Doterajšie klinické skúsenosti a mechanistické výsledky ukazujú na priaznivé účinky GLP-1 analógov a GLP-1R agonistov u pacientov s diabetes mellitus 2. typu na kardiovaskulárny systém. Očakávajú sa aj ďalšie štúdie na väčších súboroch pacientov a s dlhším trvaním sledovania (až 5 rokov) [30]. Metformín však naďalej zostáva liekom prvej voľby.

### Literatúra

1. Booth GL, Kapral MK, Fung K et al. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(1): 32–37.
2. Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular Effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13(1): 142–155.
3. Haffner SJ, Casselis H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 115 (Suppl 8A): 6S–11S.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229–234.
5. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health-care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100(10): 1134–1146.

6. McIntyre N, Holsworth DC, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964; 2(7349): 20–21.
7. Creutzfeldt W, Ebert R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia* 1985; 28(8): 565–573.
8. Nauck M, Stockmann F, Ebert R et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29(1): 46–52.
9. An Z, Prigeon RL, A'Alessio DA. Improved glycaemic control enhances the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4702–4708. doi: 10.1210/jc.2013-1199.
10. Kiefer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999; 20(6): 876–913.
11. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med* 2014; 25(5): 407–414. doi: 10.1016/j.ejim.2014.03.005.
12. Abrahamson MJ. The incretin effect of GLP-1. *Diabetes, Cardiovascular Disease and Stroke: Mechanisms and Risk Reduction*. [online] Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/557239>.
13. De Marinis YZ, Salehi A, Ward CE et al. GLP-1 inhibits and adrenaline stimulates glucagon release by differential modulation of N- and L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel-dependent exocytosis. *Cell Metab* 2010; 11(6): 543–553. doi: 10.1016/j.cmet.2010.04.007.
14. Little TJ, Pilichiewicz AN, Russo A et al. Effects of intravenous glucagon-like peptide-1 on gastric emptying and intragastric distribution in healthy subjects: relationships with postprandial glycaemic and insulinemic responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2006(5); 91: 1916–1923.
15. Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24(2): 85–91. doi: 10.1016/j.tem.2012.11.008.
16. Komatsu M, Takei M, Ishii H et al. Glucose-stimulated insulin secretion: a newer perspective. *J Diabet Invest* 2013; 4(6): 511–516. doi: 10.1111/jdi.12094.
17. Sussman MA, Völkers M, Fischer K et al. Myocardial AKT: the omni-present nexus. *Physiol Rev* 2011; 91(3): 1023–1070. doi: 10.1152/physrev.00024.2010.
18. Aroor AR, Sowers JR, DeMarco VG. Pleiotropic Effects of the Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors on the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307(4): H477–H492.
19. Wang D, Luo P, Wang Y et al. Glucagon-like peptide-1 protects against cardiac microvascular injury in diabetes via a cAMP/PKA/Rho-dependent mechanism. *Diabetes* 2013; 62(5): 1697–1708. doi: 10.2337/db12-1025.
20. Batchuluun B, Inoguchi T, Sonoda N et al. Metformin and liraglutide ameliorate high glucose-induced oxidative stress via inhibition of PKC-NAD(P)H oxidase pathway in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2014; 232(1): 156–164. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.025.
21. Kelly AS, Bergenstal RM, Gonzalez-Campoy JM et al. Effects of exenatide vs metformin on endothelial function in obese patients with pre-diabetes: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 64–69. doi: 10.1186/1475-2840-11-64.
22. Basu A, Charkoudian N, Schrage W et al. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(5): E1289–E1295.
23. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 3055–3061.
24. Arakawa M, Mita T, Azuma K et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes* 2010; 59(4): 1030–1037.
25. Ratner R, Han J, Nicewarner D et al. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 22–31. doi: 10.1186/1475-2840-10-22.
26. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109(8): 962–965.
27. Sokos GG, Bolukoglu H, German J et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycaemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100(5): 824–829.
28. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6): 2131–2157.
29. Sabaka P, Kruzliak P, Gaspar L et al. Postprandial changes of lipoprotein profile: effect of abdominal obesity. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 179–185. doi: 10.1186/1476-511X-12-179.
30. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01179048. [online] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048>.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP<sup>1</sup>  
 prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc<sup>2</sup>  
 prof. MUDr. Ján Gajdošík, CSc.<sup>3</sup>  
 MUDr. Dávid Baláž<sup>1</sup>  
 MUDr. Peter Sabaka<sup>1</sup>  
 MUDr. Lucia Mistríková<sup>4</sup>  
 doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD.  
 mim. prof.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Ľudovít  
 Gašpar, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Il. interná klinika LF UK a UN Bratislava

<sup>2</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, LF UK v Bratislave

<sup>3</sup>Neštátna interná ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Nové Zámky

<sup>4</sup>Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice  
[andrej.dukat@sm.unb.sk](mailto:andrej.dukat@sm.unb.sk)

# Jediný GLP-1 agonista s podávaním raz týždenne.<sup>1</sup>

Raz týždenne   
**BYDUREON<sup>®</sup>**

exenatid 2 mg prášok a disperzné prostredie  
na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním



- ☀️ **signifikantná účinnosť v znižovaní HbA<sub>1c</sub> (1,28% - 1,99%)<sup>2</sup>**
- ☀️ **signifikantné zníženie tlaku krvi<sup>3</sup>**
- ☀️ **signifikantné zníženie triacylglycerolov<sup>3</sup>**
- ☀️ **signifikantné zníženie hmotnosti<sup>3</sup>**
- ☀️ **nízke riziko hypoglykémie<sup>4</sup>**
- ☀️ **bez titrácie<sup>5</sup>**

## Skrátaná informácia o lieku:

**Názov lieku:** BYDUREON 2 mg **Lieková forma:** Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním **Zloženie:** Každá liekovka obsahuje 2 mg exenatidu. **Terapeutické indikácie:** Liečba diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom, sulfonylmočovinou, tiazolidinónom, metformínom a sulfonylmočovinou, metformínom a tiazolidinónom u dospelých, ktorí nedosiahli primeranú glykemickú kontrolu podávaním maximálnych tolerovaných dávok týchto perorálnych terapií. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka je 2 mg exenatidu raz týždenne, kedykoľvek počas dňa, s jedlom alebo bez jedla. Každá dávka lieku sa podáva ako podkožná injekcia do brucha, stehna alebo ramena ihneď po nariadení suspenzie. Pokyny na nariadenie suspenzie lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a „Návod na použitie“. **Starší pacienti:** Nie je potrebná žiadna úprava dávky v závislosti od veku. **Poškodenie obličiek:** Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernym poškodením obličiek. Použitie u pacientov so stredným poškodením obličiek sa neodporúča. Podávanie sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia alebo so závažným poškodením funkcie obličiek. **Poškodenie pečene:** Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s poškodením pečene. **Deti a dospievajúci:** Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola doteraz stanovená, preto sa podávanie neodporúča. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** BYDUREON sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetického ketoacidózy. Nesmie sa podávať intravenózne alebo intramuskulárne. Podávanie sa neodporúča u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením. Spontánne boli hlásené zriedkavé prípady akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy: pretrvávajúcej, závažnej bolesti brucha. Pri podozrení na pankreatitídu sa má BYDUREON vysadiť; v prípade, že je akútna pankreatitída potvrdená s BYDUREONOM sa nesmie pokračovať. Výskyt hypoglykémie bol v klinických štúdiách vyšší pri použití v kombinácii so sulfonylmočovinou. Aby sa znížilo riziko hypoglykémie v súvislosti s užívaním sulfonylmočoviny, je potrebné zvážiť redukciu dávky sulfonylmočoviny. U pacientov liečených exenatidom sa zaznamenal rýchly úbytok hmotnosti v priemere > 1,5 kg za týždeň. Takýto úbytok hmotnosti môže mať škodlivé dôsledky. Po prerušení liečby môže pretrvať účinok BYDUREONU. Tento fakt treba mať na zreteli pri výbere iného lieku a nastavení jeho dávky. **Liekové a iné interakcie:** Nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania perorálnych liekov citlivých na spomalené vyprázdňovanie žalúdka. U pacientov liečených warfarínom a/alebo derivátmi kumarolu sa má na začiatku liečby monitorovať INR (International Normalized Ratio - Medzinárodný normalizovaný pomer). **Používanie v gravidite a počas laktácie:** BYDUREON sa má vysadiť aspoň 3 mesiace pred plánovanou graviditou. Nesmie byť podávaný počas gravidity a nemá sa užívať počas dojčenia. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje:** Pri podávaní BYDUREONU v kombinácii so sulfonylmočovinou je potrebné upozorniť pacientov, aby podnikli opatrenia na zabránenie vzniku hypoglykémie počas riadenia vozidla a obsluhy strojov. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté nežiaduce reakcie: nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, pruritus v mieste podania injekcie a hypoglykémia (so sulfonylmočovinou). Časté nežiaduce reakcie: znížený chuť do jedla, bolesť hlavy, závraty, dyspepsia, abdominálna bolesť, gastroezofageálny reflux, abdominálna distenzia, erukácia, plynatosť, únava, začervenanie v mieste podania injekcie, vyrážka v mieste podania injekcie, somnolencia, hyperhidróza, asténia, pocit nervozity. Menej časté: intestínálna obštrukcia, pruritus a/alebo urtikária, dysgeúzia. **Balenie:** 4 jednodávkové súpravy a viacnásobné balenie obsahujúce 3 x 4 jednodávkové súpravy. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge, Veľká Británia; Pred predpisávaním lieku BYDUREON si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Spôsob výdaja:** Na lekársky predpis. **Dátum poslednej revízie textu:** Október 2014.

## Literatúra:

1. Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2015 - 30.4.2015. Dostupné na: <http://www.health.gov.sk/>
2. Buse JB, Nauck M, Forst T et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes [DURATION-6]: a randomised, open-label study. Lancet 2013; 381: 117-24.
3. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycaemic control and weight loss over 52 weeks. Diabetes Care, 2010; 33: 1255-1261.
4. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes [DURATION-3]: an open-label randomised trial. Lancet. 2010; 375: 2234-2243.
5. Súhrn charakteristických vlastností lieku Bydureon. Dátum poslednej revízie textu: Október 2014.