

Jarná diabetologická konferencia: správa z odborného podujatia

Jozef Polko¹, Zbynek Schroner^{2,3}

¹Diacentrum Žilina

²SchronerMED, s.r.o., Košice

³Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ a VŠOUÚG sv. Lukáša v Košiciach n. o.

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

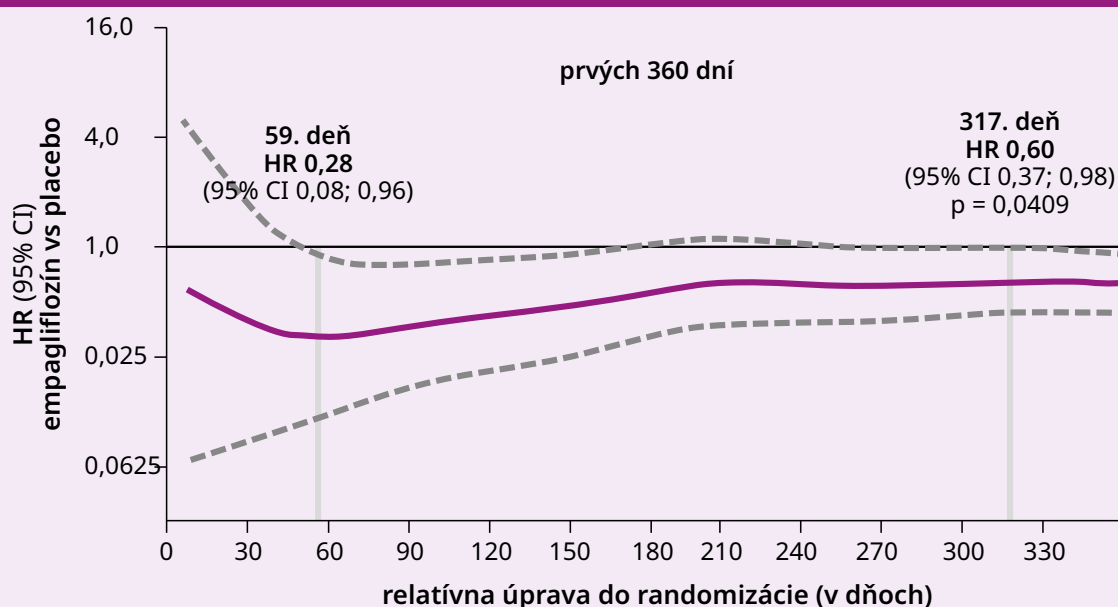
Doručené do redakcie | Received 1. 7. 2022

V dňoch 6.–7. mája 2022 sa uskutočnila v hoteli Residence na Donovaloch Jarná diabetologická konferencia. Generálnym partnerom podujatia bola spoločnosť Boehringer Ingelheim, organizačne akciu zabezpečila agentúra A-medi. Podujatie otvoril odborný garant konferencie doc. Z. Schroner. Okrem toho, že privítal všetkých účastníkov, predstavil aj odborný program akcie. Všetkých hostí na úvod pozdravila aj riaditeľka spoločnosti Boehringer Ingelheim na Slovensku pani Klaudia Flatnitzer a tiež medicínsky riaditeľ spoločnosti dr. Aljoša Oštir.

V prvý deň podujatia odoznel blok troch prednášok pod názvom **Liečime dnes pre lepší zajtrajšok pacientov**. Doc. K. Rašlová vo svojej prednáške, ktorá mala

názov **Spoločná cesta v diabetológii**, predstavila spoločnosť Boehringer Ingelheim ako už 10 rokov stáleho partnera v diabetológii. V ďalšej časti prednášky sa venovala hlavne predstaviteľovi inhibítorov SGLT2 (SGLT2i) empagliflozínu. Zdôraznila, že empagliflozín zlepšuje nielen glykémie nezávisle od inzulínu, ale aj to, že tento liek preukázal neočakávané a významné kardiovaskulárne (KV) a renálne prínosy a zníženie mortality. Výnimočné výsledky empagliflozínu publikovali renomované odborné časopisy a tieto výsledky ovplyvnili aj hlavné odporúčania pre manažment ochorenia diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Doc. Z. Schroner v prednáške s názvom **Kardiorenálna metabolická ochrana pacienta** ukázal, že ochorenia kardiálneho, renálneho

Graf 1 | EMPA-REG OUTCOME: rýchle zníženie rizika KV-úmrtnia empagliflozínom. Upravené podľa [1]



prínos empagliflozínu pre KV-úmrtnie dosiahol štatistickú významnosť už na 59. deň

Coxov regresný model času do výskytu KV-úmrtnia, empagliflozín vs placebo spoločne. HR a 95% CI sú vyjadrené vo vzťahu k času úpravy – liečený súbor pacientov.

CI – interval spoľahlivosti HR – pomer rizík/Hazard Ratio KV – kardiovaskulárne

a metabolického systému sú vzájomne prepojené a často sú súbežne prítomné, aj to, že pacienti s DM2T čelia kardiorenálnemu riziku skôr. SGLT2i (empagliflozín) prináša rýchle zníženie rizika srdcového zlyhávania a KV-úmrtnia (graf 1), ako aj včasnú renálnu ochranu, čo sú benefity, ktoré pacientom s DM2T a KV-ochoreniami (KVO) dávajú navyšok roky života (graf 2). Na záver doc. Z. Schroner ukázal, že hemodynamický mechanizmus môže byť dôležitým mediátorom zníženia rizika pri používaní empagliflozínu, avšak hromadia sa dôkazy o tom, že SGLT2i môžu mať aj antiaterosklerotický mechanizmus účinku.

Doc. E. Martinka v poslednej prednáške bloku **Ako liečiť pre dnešok aj pre zajtrajšok** ukázal miesto SGLT2i (empagliflozínu) v najnovších medzinárodných aj národných odporúčaniach. Zdôraznil, že SGLT2i sú preferovanou skupinou farmák u pacientov so srdcovým zlyháváním (SZ) bez ohľadu na ejekčnú frakciu, s rizikom rozvoja SZ nezávisle od prítomnosti KVO (primárna prevencia), tiež u pacientov s prítomným KVO (nezávisle od prítomnosti SZ) s rizikom opakovanej koronárnej príhody, s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom a u pacientov s chronickou obličkovou chorobou (CHOC).

Prvý deň podujatia bol ukončený odborným kvízom, ktorý mal názov **Aj múdry schybi a ktorý veľmi šarmantným spôsobom** viedli prof. P. Galajda a doc. P. Jaculiak. Všetci účastníci si mohli preveriť svoje znalosti predovšetkým z oblasti histórie a produktov spoločnosti Boehringer Ingelheim.

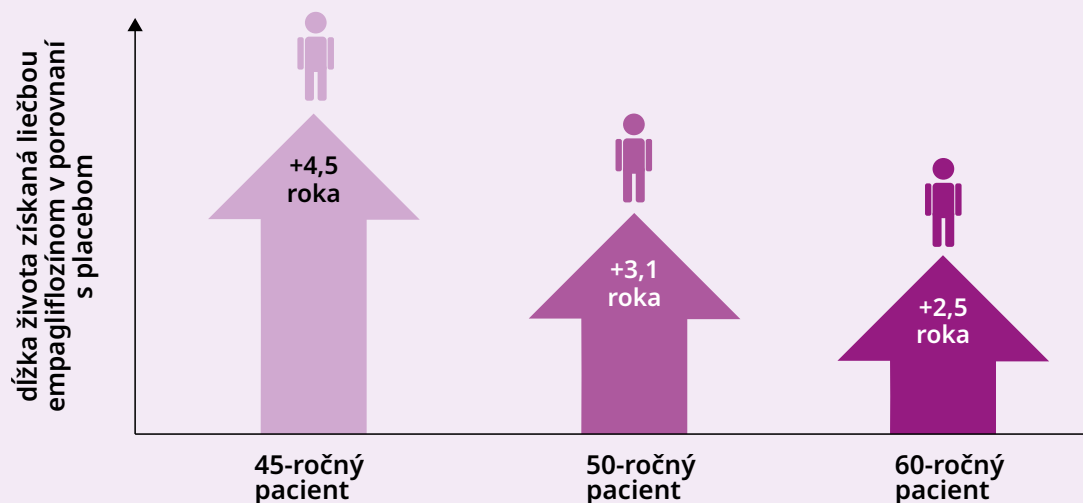
Druhý deň Jarnej diabetologickej konferencie sa uskutočnilo 6 veľmi zaujímavých workshopov.

Workshop **KarDialóg v praxi** prebehol pod vedením kardiológa dr. V. Mačeka a diabetologičky dr. J. Horváth-

Bečikovej. Na úvod dr. V. Maček uviedol, že nedávno bola do SPC pre empagliflozín pridaná nová terapeutická indikácia. Tento preparát je okrem liečby DM2T indikovaný aj dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického SZ (bez ohľadu na ejekčnú frakciu). Toto doplnenie bolo vykonané na základe výsledkov štúdií EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved. Na kongrese Európskej kardiologickej spoločnosti, ktorý sa konal online v auguste 2021, boli prvýkrát prezentované a následne publikované nové guidelines pre SZ, v ktorých sa SGLT2i (empagliflozín a dapagliflozín) odporúčajú v prvej línii ako jeden z piatich základných liekov na SZ. Vo workshope bolo zdôraznené, že je veľmi dôležitá úzka spolupráca medzi kardiológom a diabetológom u pacientov s DM2T s už prítomným SZ alebo vysokým rizikom jeho vzniku. Na Slovensku od 1. 8. 2022 môže diabetológ, kardiológ, internista a geriatr indikovať hradenú liečbu empagliflozínom 10 mg dospelým so symptomatickým chronickým SZ s ejekčnou frakciou ľavej komory $\leq 40\%$, u ktorých zároveň napriek liečbe pretrvávajú symptomatické SZ funkčnej triedy II až IV podľa NYHA. Tejto skupine pacientov je liečba hradená bez ohľadu na prítomnosť diabetu, glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}) či bazálnu antidiabetickú liečbu (tab. 1, tab. 2).

Workshop Dôkazy z reálnej praxe a realita v praxi viedli doc. E. Martinka a doc. I. Drapecká. Na úvod doc. E. Martinka predstavil výsledky štúdie EMPRISE. Jednalo sa o štúdiu v podmienkach bežnej klinickej praxe, tzv. RWE (Real World Evidence). Vychádzala z údajov databáz v USA. Zahŕňala spektrum pacientov bežne navštevujúcich ambulancie (KVO malo 25 % pacientov, SZ 5,4 %). Ako ďalej uviedol, porovnávaný bol efekt u pacientov s DM2T, u ktorých bola v sledovanom období

Graf 2 | Matematický odhad získaných rokov života podľa štúdie EMPA-REG OUTCOME.
Upravené podľa [2]



začatá liečba SGLT2i (empagliflozín) vs DPP4-inhibítorm (sitagliptín) a SGLT2i (empagliflozín) vs agonistom GLP1-receptorov. Prvé publikované výsledky interim analýzy štúdie zistili, že liečba empagliflozínom sa spájala s 50 % redukcíou relatívneho rizika SZ ako hlavnej diagnózy a 49 % znížením aj v prípade diagnózy SZ v ktoromkoľvek poradí. Doc. E. Martinka zdôraznil, že pozitívny účinok empagliflozínu na SZ bol konzistentný u pacientov s KVO aj bez KVO a aj to, že liečba empagliflozínom sa v porovnaní s DPP4-inhibítormi združovala s nižším rizikom MACE (veľkých KV-príhod: IM, CMP alebo mortality zo všetkých príčin) o 37 % a o 48 % nižším rizikom KV-mortality. Na záver doc. E. Martinka dodal, že empagliflozín v porovnaní s agonistami GLP1-receptorov bol asociovaný s nižším rizikom SZ o 37 % pri podobnom riziku aterosklerotických KV-príhod. Doc. I. Dra-

vecká následne predstavila kazuistiky dvoch pacientov z reálnej praxe. U jedného pacienta bol SGLT2i empagliflozín úspešne použitý v sekundárnej prevencii a u druhého pacienta v primárnej prevencii (s veľmi vysokým KV-rizikom pri hypertenzii, obezite a dyslipidémii). Okrem ochrany pred opakovaným IM a vznikom KV-príhod u oboch pacientov sa zlepšila glykemická kompenzácia, renálne parametre, znížila sa hmotnosť, redukovali sa dávky iných antidiabetík a vďaka novému štartu do života bol jeden z pacientov motivovaný prestať fajčiť.

Doc. P. Jackuliak a dr. E. Žákovičová pre účastníkov konferencie pripravili zaujímavý workshop s názvom **Čo zvoliť po metformíne**. Diskutované boli rôzne možnosti intenzifikácie liečby u pacientov nedostatočne kompenzovaných monoterapiou metformínom. Zdôraznené bolo, že pri každej návšteve je dôležité posúdiť kardio-

Tab. 1 | Indikačné obmedzenie pre empagliflozín p.o. 10 mg od 1. 8. 2022. Upravené podľa [5]

Hradená liečba sa môže indikovať

1. u dospelých pacientov **s diabetes mellitus 2. typu** s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ($HbA_{1c} \geq 7\%$ podľa štandardu DCCT):

- **v kombinácii s metformínom** (t.j. **dvojkombinačná liečba**) alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (t.j. **trojkombinačná liečba**), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných **maximálnou tolerovanou dávkou** metformínu alebo metformínu a sulfonylmočoviny
- **v kombinácii s inzulínom** (t.j. **dvojkombinačná liečba**) alebo v kombinácii **s inzulínom a metformínom** (t.j. **trojkombinačná liečba**) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu alebo inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie
- pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu **v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou** (t.j. **dvojkombinačná liečba**) u pacientov nedostatočne glykemickou kompenzáciou

Ak po šiestich mesiacoch nedôjde k poklesu HbA_{1c} o 0,5 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

2. u dospelých pacientov **so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním** pri splnení nasledujúcich kritérií:

- a) ejekčná frakcia ľavej komory $\leq 40\%$ a zároveň
- b) napriek liečbe pretrváva symptomatické srdcové zlyhávanie funkčnej triedy II až IV podľa NYHA.

Preskripčné obmedzenia: DIA, GER, INT, KAR

Tab. 2 | Indikačné obmedzenie pre empagliflozín p.o. 25 mg od 1. 8. 2022. Upravené podľa [5]

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov **s diabetes mellitus 2. typu** s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ($HbA_{1c} \geq 7\%$ podľa štandardu DCCT):

- **v kombinácii s metformínom** (t.j. **dvojkombinačná liečba**) alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (t.j. **trojkombinačná liečba**), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných **maximálnou tolerovanou dávkou** metformínu alebo metformínu a sulfonylmočoviny
- **v kombinácii s inzulínom** (t.j. **dvojkombinačná liečba**) alebo v kombinácii **s inzulínom a metformínom** (t.j. **trojkombinačná liečba**) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu alebo inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie
- pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu **v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou** (t.j. **dvojkombinačná liečba**) u pacientov nedostatočne glykemickou kompenzáciou

Ak po 6 mesiacoch nedôjde k poklesu HbA_{1c} o 0,5 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

Preskripčné obmedzenia: DIA

renálne riziko pacienta. SGLT2i (empagliflozín) predstavujú najnovšiu skupinu perorálnych antidiabetík, ktoré používame v klinickej praxi. Účastníci workshopu sa zhodli, že kardiorenálne metabolické benefity empagliflozínu (schéma) potvrdili klinické randomizované štúdie aj štúdie z bežnej klinickej praxe. Dr. E. Žáková poukázala na skorý nástup účinku empagliflozínu a podľa najnovších medzinárodných aj národných odporúčaní odporúčaní aj jej praxe uprednostňuje včasnú kombináciu už s metformínom vo všetkých fázach KV-kontinua. Ako zdôraznila, ak má pacient v liečbe SGLT2i aj bazálny inzulín, je možné ako hradenú liečbu následne pridať GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom a využiť potenciál oboch kardioprotektívnych skupín antidiabetík. V opačnom poradí, teda pridanie SGLT2i ku GLP1-RA nie je hradenou liečbou.

Ako motivovať pacientov k spolupráci pri liečbe bol názov ďalšieho workshopu, ktorý pre účastníkov kongresu pripravili doc. V. Doničová a dr. J. Lacka. Veľmi pútavou formou a na základe interaktívnej spolupráce s ostatnými lekármi otvorili diskusiu na tému adhérence, kompliance a perzistencie pacienta k nastavenej liečbe. Na základe metanalýzy výstupov z klinických sledovaní poukázali na znížené riziko celkovej mortality a hospitalizácie pacientov adherentných

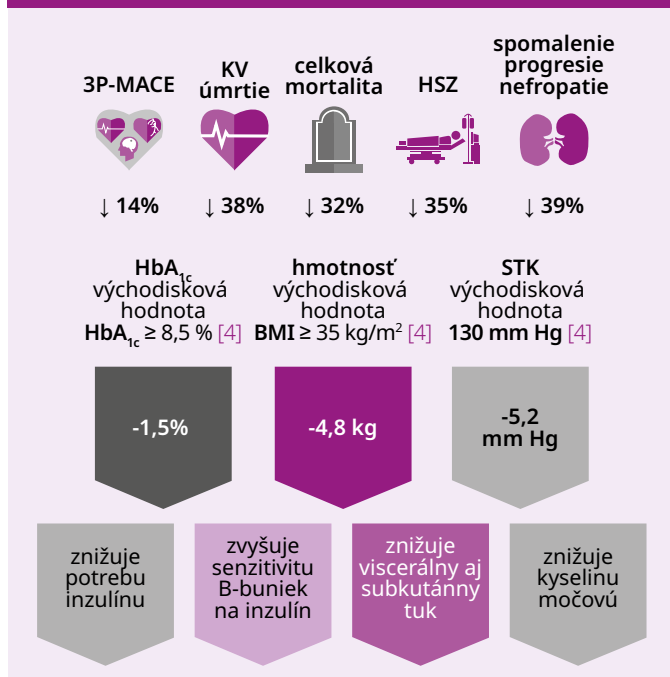
k liečbe, ako aj na celkovú úsporu nákladov vynaložených na spolupracujúceho pacienta. Svoju pozornosť upriamili na výsledky prelomovej štúdie EMPA-REG OUTCOME (zníženie 3P-MACE o 14 %, KV-úmrtnia o 38 %, celkovej mortality o 32 %, hospitalizácie pre SZ o 35 % a spomalenie progresie nefropatie o 39 % u pacientov užívajúcich empagliflozín), ako aj superioritu empagliflozínu, ktorý má najsilnejšiu medicínu dôkazov v porovnaní s ostatnými SGLT2i. Záverom veľmi vtipne rozobrali možnosti motivácie pacientov k spolupráci pri liečbe z pohľadu muža lekára a ženy lekárky.

Dr. R. Dobranský a dr. R. Plášil odprezentovali workshop s názvom **Nové možnosti manažmentu pacienta s DM2T**. V slede piatich kazuistík boli postupne predstavení pacienti s rôzne nastavenou liečbou (monoterapia metformínom, kombinácia metformín + intenzifikovaný inzulínový režim, metformín + DPP4-inhibitor, pacient s intoleranciou metformínu) a rôznou mierou KV-rizika, ktorí neboli uspokojivo kompenzovaní. Poukázali na fakt, že vo vysokom KV-riziku sú aj pacienti s tromi KV-rizikovými faktormi, ktoré sú v klinickej praxi tak časté (vek nad 65 rokov, hypertenzia, obezita, dyslipidémia, fajčenie). Práve u pacientov s vysokým a veľmi vysokým KV-rizikom, srdcovým zlyháváním, CKD, alebo iným KVO sú SGLT2i preferovanou a s dôrazom odporúčanou liečbou. Rozobrali taktiež nezmenené indikačné obmedzenia terapie empagliflozínom + metformínom vo fixnej kombinácii, ako aj možnosť hradenej liečby empagliflozínom v dávke 10 a 25 mg v monoterapii pri intolerancii metformínu.

Workshop **Ako správne implementovať do praxe výsledky klinických štúdií** uviedli prof. I. Tkáč a dr. D. Skripová. V prvej časti prof. I. Tkáč ozrejmil základné charakteristiky klinických randomizovaných štúdií, jednotlivé úrovne dôkazov, sledované endpointy a ich výsledky pretransformované do reálneho klinického výskumu. Podrobne rozobral konfidenčné intervaly vo vzťahu k noninferiorite a superiorite. Uviedol, že empagliflozín výrazne znížil KV-mortalitu (výstup z v klinickej štúdie EMPA-REG OUTCOME), zároveň poukázal na fakt, že k výraznému zníženiu KV-úmrtnia došlo už na 59. deň od zahájenia liečby. Ďalej sa venoval efektom SGLT2i u pacientov so SZ (výsledky štúdií EMPEROR-REDUCED a EMPEROR-PRESERVED u empagliflozínu a DAPA-HF u dapagliflozínu) a u pacientov s diabetickou nefropatiou (EMPA-KIDNEY u empagliflozínu, CREDENCE u kanagliflozínu a DAPA-CKD u dapagliflozínu). Záverom skonštatoval, že empagliflozín má potenciál zabrániť úmrtiu približne 3 400 pacientov na Slovensku a celosvetovo zachránil 3 486 668 rokov života.

V druhej časti dr. D. Skripová prezentovala kazuistiku polymorbídneho pacienta s pridruženým KVO. Účastníci mohli sledovať vývoj jeho základného ochorenia

Schéma | Kardio-renálne metabolické benefity empagliflozínu^{1,2}. Upravené podľa [3,4]



¹JARDIANCE nie je indikovaný na zníženie TK ani telesnej hmotnosti

²Všetky údaje sú platné pre JARDIANCE 25 mg + metformín

3P-MACE – 3-bodové veľké kardiovaskulárne príhody/3-Point Major Adverse Cardiovascular Events **HbA_{1c}** – glykovaný hemoglobín **HSZ** – hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie **STK** – systolický tlak krvi

v korelácii s postupným navyšovaním antidiabetickej liečby. Podotkla, že intenzifikácia nastavenej medikácie by mala byť zameraná aj na ovplyvnenie prognózy v zmysle KV-rizika. Medzi antidiabetiká s KV-benefitom v čase nastavenia patrili liraglutid a empagliflozín, ktorý bol nakoniec pridaný do trvalej liečby pacienta, a ako sa ukázalo, aj s výrazným efektom. Sledované výstupy korelovali s výstupmi z randmonizovaných štúdií, v ktorých sa potvrdil vplyv empagliflozínu na redukciiu hladiny HbA_{1c}, hmotnosti a spotreby aplikovaného inzulínu bez zvýšenia rizika ev. hypoglykémii. Zároveň došlo k stabilizácii TK, úprave hodnôt kyseliny močovej, zachovaniu funkcie obličiek a k zníženiu mikroalbuminúrie, čo len poukázalo na multifaktoriálny efekt liečby empagliflozínom.

Konferencia mala veľmi dobrú odbornú úroveň, ale bola aj miestom na príjemné osobné stretnutia medzi

kolegami, čo je v súčasnej postkovidovej dobe veľmi cenené.

Literatúra:

1. Verma S, Leiter LA, Zinman B et al. Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail* 2021; 8(4): 2603–2607. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1002/ehf2.13374>>.
2. Claggett B, Lachin JM, Hantel S et al. Long-Term Benefit of Empagliflozin on Life Expectancy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease. *Circulation* 2018; 138(15): 1599–1601. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033810>>.
3. JARDIANCE. Súhrn charakteristických vlastností lieku. ŠÚKL: marec 2022. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.sk>>.
4. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1650–1659. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.2337/dc13-2105>>.
5. Informácie dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202208>>.