

Kardiovaskulárne riziko a diabetes mellitus, odborné sympóziu na XXXI. kongrese Slovenskej hypertenziologickej spoločnosti SLS a konferencii pracovnej skupiny preventívnej kardiológie SKS

7.–9. apríl 2016, Bratislava

Zbynek Schroner

SchronerMED, s. r. o., interná a diabetologická ambulancia, Košice

V dňoch 7.–9. apríla 2016, sa v Bratislave v hoteli Holiday Inn uskutočnil už XXXI. kongres Slovenskej hypertenziologickej spoločnosti SLS a konferencia pracovnej skupiny preventívnej kardiológie SKS. Prezidentkou kongresu bola **doc. MUDr. Slavomíra Filipová, CSc., FESC**, prezidentka Slovenskej hypertenziologickej spoločnosti a predsedkyňa pracovnej skupiny preventívnej kardiológie SKS, vedeckou sekretárkou **MUDr. Dana Škultétyová, PhD., FESC**. Na kongrese zazneli najčerstvejšie informácie z oblasti artériovej hypertenzie a preventívnej kardiológie. Kongres bol rozdelený do viacerých blokov (artériová hypertenzia a demencia, vybrané problematické situácie v manažmente artériovej hypertenzie, blok Slovenskej kardiologickej spoločnosti, blok Českej spoločnosti pro hypertenzi). Významným aktívnym účastníkom kongresu bol prezident Talianskej kardiologickej spoločnosti **profesor Claudio Borghi** z univerzity v Bologni. Prof. C. Borghi predniesol prednášku, v ktorej sa venoval antihypertenzívnej liečbe u pacienta po infarkte myokardu. Súčasťou kongresu boli tiež viaceré veľmi kvalitné sympózia, podporené nezávislými edukačnými grantami farmaceutických spoločností.

Viacero prednášok aj jedno sympóziu bolo venované vzťahu medzi kardiovaskulárnymi ochoreniami (práve artériová hypertenzia je najrozšírenejšie kardiovaskulárne ochorenie) a ochorením diabetes mellitus. **Prof. J. Widimský jr** z Prahy predniesol prácu na tému liečby artériovej hypertenzie v prítomnosti diabetu.

Sympóziu podporené nezávislým edukačným grantom spoločnosti Boehringer-Ingelheim, rozoberalo otázku kardiovaskulárneho (KV) rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). V prvej prednáške tohto sympózia **prof. J. Murín** z Bratislavy uviedol, že diabetici sú výrazne ohrozená skupina čo sa týka výskytu KV-ochorení. DM1T a predovšetkým DM2T sú spojené s vysokou morbiditou a mortalitou

na KV-ochorenia. Dokumentoval to aj údajmi z vlastného pracoviska (I. interná klinika LF UK a UN Bratislava). Ako prof. Murín zdôraznil, etiológia KV-ochorení u diabetikov 2. typu je multifaktoriálna. Najdôležitejšie rizikové faktory pre rozvoj diabetickej makroangiopatie sú: dyslipoproteinémie, artériová hypertenzia, chronická hyperglykémia, trombotický stav, fajčenie a albuminúria. Pre zníženie tohto rizika je potrebné ovplyvniť všetky najdôležitejšie rizikové faktory, čiže hovorme o multifaktoriálnom prístupe pri prevencii KV-ochorení u diabetikov 2. typu.

Prof. I. Tkáč z Košíc v prednáške s názvom: Efekt antidiabetickej liečby na kardiovaskulárne riziko – včera a dnes, sa venoval významu glykemickej kontroly v prevencii KV-ochorení u diabetikov 2. typu. Z hľadiska užitočnosti jednotlivých antidiabetík v znižovaní KV-rizika pri DM2T dokázal metformín KV-benefit (podštúdia štúdie UKPDS – UK Prospective Diabetes Study) u pacientov vo včasnom štádiu DM2T. Intenzívna liečba metformínom v podskupine obéznych diabetikov 2. typu tejto štúdie znížila výskyt infarktu myokardu o 39 %, ale aj celkovej mortality o 36 % v porovnaní s kontrolnou skupinou diabetikov liečených konvenčnou liečbou. Na základe výsledkov štúdie UKPDS sa metformín stal u diabetikov 2. typu liekom prvej voľby. Otázka KV-bezpečnosti sulfonylureových derivátov je stále diskutovaná. Z tiazolidindiónov (TZD) dokázal pioglitazón určitý KV-benefit u pacientov s vysokým KV-rizikom (štúdia PROactive – PROspective pioglitazone Clinical Trial, zníženie sekundárneho výsledku/IM, CMP, celková mortalita/). Metaanalýza štúdií s roziglitazónom ukázala, že tento preparát signifikantne zvyšuje riziko infarktu myokardu (IM) a hranične aj riziko KV-mortality, aj keď v štúdiu RECORD nebol zistený efekt roziglitazónu na IM, CMP a KV-mortalitu. Oba tieto TZD-preparáty vedú k zvýšeniu rizika srdcového zlyhávania a ná-

rastu telesnej hmotnosti, ale majú rozličný efekt na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Štúdia ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) dokázala, že bazálny inzulínový analóg – inzulín glargín nemá žiadny efekt na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu u pacientov vo včasnom štádiu DM2T. Prof. Tkáč ďalej uviedol, že všetky nové antidiabetiká v súčasnosti prichádzajúce na trh musia dokázať KV-bezpečnosť. Zatiaľ ukončené dlhodobé štúdie hodnotiace KV-bezpečnosť liekov založených na účinku inkretínov (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS, ELIXA) dokázali KV-bezpečnosť sledovaných inkretínových liekov. Saxagliptín v štúdiu SAVOR-TIMI viedol k signifikantne zvýšenému riziku hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. V štúdiu EXAMINE s alogliptínom bol zaznamenaný trend smerom k zvýšenému riziku hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhávania. Na rozdiel od predchádzajúcich 2 štúdií, sitagliptín v štúdiu TECOS nezvyšoval hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie. S najnovšou skupinou perorálnych antidiabetík, ktorú môžeme používať aj na Slovensku – inhibítormi SGLT2, takisto prebiehajú veľké klinické štúdie, ktoré hodnotia ich KV-bezpečnosť. Na záver svojej prednášky prof. Tkáč ponúkol ciele liečby hlavných rizikových faktorov KV-ochorení u diabetikov 2. typu.

Zatiaľ jediná ukončená a publikovaná štúdiu s inhibítormi SGLT2 – empagliflozínom, štúdiu EMPA-REG OUTCOME, vo svojich prednáškach predstavili **doc. Z. Schroner** a **doc. E. Martinka**. Ako na úvod doc. Schroner predniesol, cieľom štúdie EMPA-REG OUTCOME bolo zistiť efekt inhibítora SGLT2 – empagliflozínu (v dávkach 10 mg alebo 25 mg) v porovnaní s placebom na incidenciu KV-príhod u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom po pridaní k štandardnej liečbe. V ďalšej časti svojej prednášky doc. Schroner stručne zhrnul dizajn štúdie a klinickú charakteristiku pacientov. 7 020 pacientov bolo randomizovaných buď do ramena empagliflozín 10 mg, empagliflozín 25 mg alebo do placebového ramena. Štúdia prebiehala v 590 centrách v 42 krajinách. Štúdia bola primárne dizajnovaná podľa požiadaviek regulačných úradov (FDA) ako štúdia noninferiority, aby bola dokázaná noninferiorita empagliflozínu vs placebo vo vzťahu k primárnemu KV-výsledku. Po dokázaní noninferiority v porovnaní s placebom na hladine štatistickej významnosti $p < 0,001$, bola vykonaná štatistická analýza na zistenie superiority voči placebovej skupine. Empagliflozín bol pridaný k predchádzajúcej štandardnej antidiabetickej, antihypertenzívnej, hypolipidemickej a antiagregačnej liečbe. Antidiabetickej liečba sa nemenila počas prvých 12 týždňov. Štúdia pokračovala dovtedy, kým sa aspoň u 691 pacientov preukázateľne nevyskytol primárny KV-výsledok. Primárny kompozitný KV-výsledok zahŕňal úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM a nefatálnu CMP. Všetci pacienti museli mať preukázané KV-ochorenie (predchádzajúci IM, ischemická choroba srdca – ICHS, cievná mozgová príhoda – CMP, nestabilná angína alebo periférne obliterujúce artériové ochorenie). Hlavným exklúznym kritériom bola eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (MDRD). ICHS bola prítomná u 75 %,

IM u 46 %, CMP u 23 % a periférne obliterujúce artériové ochorenie u 21 % pacientov. Antihypertenznú liečbu užívalo 95,2 % (prevažne ACE-inhibítory), hypolipidemicnú liečbu 80 % (prevažne statíny) antiagregačnú, respektíve antikoagulačnú liečbu (prevažne kyselinu acetylsalicylovú) takmer 90 % pacientov. Empagliflozín bol pridaný k predchádzajúcej antidiabetickej liečbe, ktorú užívalo 100 % pacientov. Na začiatku štúdie 74 % pacientov bralo metformín, 43 % sulfonylureový derivát, 49 % inzulín (priemerná dávka 48 j), 11 % DPP4-inhibítory, 4 % tiazolidinióny a 3 % agonistov GLP1-receptora. Medián periódy sledovania pacientov bol 3,2 roka, pričom medián periódy sledovania pacientov užívajúcich študijnú medikáciu bol 2,6 roka.

Následne doc. Martinka predstavil výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME a jej možné implikácie pre klinickú prax. Empagliflozín znížil riziko primárneho KV-výsledku (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM a nefatálna CMP) o 14 %. Medzi skupinami nebol signifikantný rozdiel vo výskyte IM alebo CMP. Empagliflozín znížil KV-mortalitu o 38 % a tieto výsledky sú konzistentné aj pre analyzované podskupiny podľa vstupných charakteristík pacientov (vek, HbA_{1c} , pohlavie, rasa, BMI, eGFR), ich antidiabetickej či kardiovaskulárnej liečby. Celkovú mortalitu znížil empagliflozín o 32 %. V skupine liečenej empagliflozínom došlo tiež k zníženiu počtu hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhávania o 35 %, a to nezávisle od toho, či pacienti mali alebo nemali srdcové zlyhávanie už pri vstupe do štúdie. Otázke príčin zníženia rizika srdcového zlyhávania pri liečbe empagliflozínom v štúdiu EMPA-REG OUTCOME sa venovala aj **doc. E. Gonçalvesová** v svojej prednáške, ktorá bola prednesená v rámci sekcie HOT LINES. Čo sa týka bezpečnostných parametrov, pri liečbe empagliflozínom bol signifikantne častejší výskyt genitálnych infekcií v porovnaní s placebom (muži 5 % vs 1,5 % v placebovej skupine, ženy 10 % vs 2,6 % v placebovej skupine). Výskyt hypoglykémii, diabetickej ketoacidózy, zlomenín, uroinfekcií, nežiaducich účinkov spojených s depléciou objemu a osmotickou diurézou bol porovnateľný s placebom. Tento výsledok čo sa týka vedľajších účinkov potvrdil dáta z doteraz ukončených klinických štúdií s empagliflozínom. Výsledky boli konzistentné pre obe dávky empagliflozínu. V ďalšej časti svojej prednášky doc. Martinka predstavil implikácie štúdie pre klinickú prax. Empagliflozín ako prídavná liečba v štúdiu EMPA-REG OUTCOME znížil kardiovaskulárnu aj celkovú mortalitu u vysokorizikových pacientov s DM2T už s prítomným KV-ochorením. Viedol k záchrane 25 životov/1 000 pacientov, resp. predišiel 1 z 3 úmrtí z KV-príčin. Pokles KV-mortality sa pravdepodobne javí v súvislosti s efektom na srdcové zlyhávanie. Diuretický efekt empagliflozínu podobný tiazidovým diuretikám mohol prispieť k včasnému pozitívnemu efektu na srdcové zlyhávanie. Mortálny benefit sa dostavil ako „efekt navyše“ pri preexistujúcej liečbe statínmi, antihypertenzívami a antiagreganciami, resp. antikoagulanciami. Podstata mortalitného benefitu zatiaľ nie je celkom jasná. Rozdiel v efekte na klasické RF (krvný tlak, telesná hmotnosť,

HbA_{1c}) oproti placebo bol mierny a nesúvisel s redukciovou KV-príhodou. Či výsledky tejto štúdie predstavujú „class“ efekt aj pre ostatné prebiehajúce štúdie KV-bezpečnosti s inými s inhibítormi SGLT2 nie je jasné a takisto nie je jasný efekt u „zdravších“ pacientov. V porovnaní so štúdiou UKPDS, v ktorej išlo o novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu bez KV-ochorení, v štúdiu EMPA-REG OUTCOME boli zaradení vysokorizikovní pacienti s DM2T už s prítomným KV-ochorením so súčasne veľmi dobrou antihypertenznou hypolipidemicou a antiagregačnou

liečbou. Ako na záver doc. Martinka uviedol, presvedčivé výsledky tejto štúdie môžu viesť k tvorbe nových odporúčaní na liečbu DM2T.

doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

✉ zbynek.schroner@gmail.com

SchronerMED, s. r. o., interná a diabetologická ambulancia, Košice

Doručené do redakcie 3. 5. 2016

Oznam/Oznámení

Slovenská internistická spoločnosť,
Česká internistická spoločnosť,
Jesseniova lekárska fakulta UK v Martine, Univerzitná nemocnica Martin a I. interná klinika a Spolok lekárov v Martine,
usporiadajú

XXXV. Dni mladých internistov s medzinárodnou účasťou

2. 6.–3. 6. 2016, Martin

Garant

Prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin, prednosta I. internej kliniky

Organizačný výbor

doc. MUDr. Jurina Sadloňová, CSc., prof. MUDr. Peter Galajda, CSc., MUDr. Dana Prídavková, PhD.,
MUDr. Daniela Kantárová, PhD., MUDr. Matej Vnučák, Slávka Ivasuková, Ivona Jančariková

Miesto konania

Martin, posluchárne UNM, Kollárova 2

Témy

problematika týkajúca sa všetkých odborov vnútorného lekárstva

Abstrakty

on-line

www.vnitrnilekarstvi.eu



Formy prezentácie: prednášky

Rokovací jazyk: slovenský, český, anglický

Podmienky pre aktívnych účastníkov: mladí lekári internisti do 35 rokov veku a študenti lekárske fakúlt zapojení do vedeckej práce vo vnútornom lekárstve

Dĺžka prednášky: 10 min. + 5 min. diskusia

Technické zabezpečenie: multimediálna LCD projekcia

Účastnícky poplatok: 40 EUR – uhradiť pri registrácii

Abstrakt prednášky v programe Word, veľkosť písma 12, s uvedením názvu práce, autorov, pracoviska a textu v rozsahu maximálne 220 slov.

Kontakt: ivasukova@unm.sk alebo poštou na adresu: Slávka Ivasuková, I. interná klinika UNM a JLF UK, Kollárova 2, 036 59 Martin, Tel: +421 43/4203 485.

Ubytovanie: Každý účastník si zabezpečuje individuálne v rezervovaných ubytovacích zariadeniach podľa uvedených kontaktov: Zároveň uvedie, že sa jedná o DMI. V prípade neobsadenia Vami objednaného ubytovania Vám bude zaúčtovaný storno poplatok vo výške 100 %. Po termíne 31. 3. 2016 už nebude možné prípadným záujemcom zaručiť ubytovanie.

Hotel Turiec: Sokolíka 2, Martin, tel. č.: +421(0)43 4012077, fax: +421(0)43 4220518, e-mail: hotelturiec@hotelturiec.sk, dvojlôžková izba – 2 osoby: 89 EUR

Penzión Čierna Paní: Kuzmányho 24, Martin, tel. č.: +421(0)43/413 15 23, fax: +421(0)43/422 32 15,

e-mail: recepacia@penzion-cierna-pani.sk, jednolôžková izba – 27 EUR, dvojlôžková izba – 2 osoby 37 EUR, 1 osoba – 27 EUR