

Časná detekce ICHS u diabetiků a určení typu léčby

Tomáš Kovárník¹, Kristýna Bayerová¹, Karel Kopřiva²

¹II. interní klinika kardiologie angiologie 1. LF UK a VFN Praha

²Kardiologické oddělení nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem pro rozvoj ischemické choroby srdeční. Její prevalence se u diabetiků udává v širokém rozmezí 10–55 %. Po přítomnosti ischemie myokardu je nutno u diabetiků aktivně pátrat, neboť čekání na rozvoj symptomů je u těchto pacientů spojeno s nálezem již pokročilé koronární aterosklerózy s horšími výsledky koronárních intervencí chirurgické léčby. Podle výsledků studie BARDOT se zdá, že vhodným nástrojem pro stratifikaci rizika kardiálních příhod u diabetiků by mohla být zátěžová scintigrafie myokardu. Toto vyšetření dokáže velmi dobře odhalit přítomnost ischemie myokardu, zhodnotit její rozsah i lokalizaci a odlišit, zda jde o reverzibilní ischemii. Tyto údaje jsou velmi důležité pro určení správné strategie léčby. U diabetiků často nalézáme pokročilou koronární aterosklerózu, která je vhodnější k chirurgické léčbě. Nicméně v době moderních stentů je možno i diabetiky léčit intervenčně. Každý diabetik by však měl mít důsledně intervenován všechny ovlivnitelné rizikové faktory ischemické choroby srdeční a měl by být léčen tak zvanou optimální farmakoterapií. Jedná se o medikaci s prokázáním vlivem na prognózu pacientů, ovlivnění progresu koronární aterosklerózy a zmírnění ischemie myokardu..

Klíčová slova: diabetes mellitus – ischemická choroba srdeční – ischemie myokardu

Early detection of ISHD in diabetic patients and determining the type of treatment

Summary

Diabetes mellitus is a major risk factor for the development of ischemic heart disease. Its prevalence in diabetic patients is reported to range broadly between 10–55 %. It is necessary to actively search for the presence of myocardial ischemia in patients with diabetes, since waiting for the development of symptoms is associated with the finding of already advanced coronary atherosclerosis in these patients, with less satisfactory outcomes of coronary interventions and surgery. Results of the BARDOT study seem to indicate that the appropriate tool for stratification of the risk of cardiac events in diabetics could be stress myocardial scintigraphy. This test is successful in detecting the presence of myocardial ischemia, assessing its size and location and identifying whether reversible ischemia is involved. Such data is very important with regard to choosing the right treatment strategy. We often find advanced coronary atherosclerosis in diabetic patients for which surgical treatment is more appropriate. Nonetheless in the era of modern stents also the patients with diabetes can be treated with intervention. All the influenceable risk factors for ischemic heart disease should be consistently treated by intervention in each diabetic patient, who should be given optimum pharmacotherapy. This involves medication with a proven impact on the patient prognosis, influencing the progression of coronary atherosclerosis and mitigation of myocardial ischemia..

Key words: diabetes mellitus – ischemic heart disease – myocardial ischemia

Úvod

Je všeobecně známou skutečností, že diabetici mají vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních příhod bez ohledu na další rizikové faktory [1]. Uvádí se, že diabetik má stejné riziko kardiovaskulárních příhod jako pacient bez diabetes mellitus (DM) v sekundární prevenci po prodělaném infarktu myokardu [2], a dále, že pacienti s diabetem 2. typu (DM2T) bez známé ischemické choroby srdeční

(ICHS) mají stejný výskyt kardiálních příhod jako pacienti bez diabetu s prokázanou ICHS [1].

Prevalence asymptomatické ICHS je u diabetiků udávána v širokém rozmezí 10–55 % [3–5], u populace bez DM je výskyt ICHS uváděn ve 2–4 % [6]. Kardiovaskulární mortalita je u diabetiků výrazně vyšší než u nediatetiků, u mužů je 2krát a u žen dokonce 4krát vyšší (neboť ženy diabetičky ztrácejí kardioprotektivní fak-

tory) [7,8]. Příčinou je multifaktoriální akcentace aterosklerotického procesu, u diabetiků daná zejména výraznou endoteliální dysfunkcí, prokoagulačními změnami, metabolickými faktory [6] a vyšším výskytem renální insuficience, která rovněž zhoršuje výsledky všech typů revaskularizace u pacientů s diabetem [9].

Evropské doporučené postupy pro léčbu DM uvádějí, že je třeba lépe definovat rizikovou podskupinu pacientů s DM, u kterých by měl být prováděn screening výskytu ICHS [10], neboť všechny fáze diabetu (od mírné poruchy glukózové tolerance až po dekompenzaci manifestního diabetu) jsou spojeny se zvýšením kardiovaskulární morbidity a mortality. Je proto třeba považovat pacienty s pouhou poruchou glukózové tolerance již za rizikové pro možný rozvoj ICHS. Navíc 40–50 % z nich do 10 let diabetes vyvine [11].

Hodnocení kardiovaskulárního rizika u diabetiků

Jak tedy přesněji hodnotit kardiovaskulární riziko u asymptomatických pacientů s DM?

Studie BARDOT, zahrnující 400 pacientů, prokázala, že vhodným nástrojem ke stratifikaci rizika diabetiků, bez příznaků ICHS, může být zátěžová scintigrafie myokardu [12].

U pacientů bez průkazu ischemie byla zachycena progresse do symptomatické nebo asymptomatické ischemie myokardu u 4,6 % pacientů v průběhu 2 let. Roční mortalita z kardiovaskulární příčiny u nemocných bez nálezů perfuzního defektu na scintigrafii myokardu byla 0,35 %. Ve skupině nemocných s prokázanou ischemií byla progresse asymptomatické ischemie či rozvoj manifestní ICHS zjištěna u 35,6 % pacientů ($p < 0,001$) a výskyt kardiovaskulárních příhod byl více než 3násobný (HR 3,44, $p = 0,011$). Autoři studie rovněž randomizovali nemocné s prokázaným perfuzním defektem ke konzervativní či invazivní terapii (perkutánní či chirurgické). U pacientů léčených revaskularizací došlo k významnému poklesu rozsahu ischemie, což ale nebylo následováno významnějším poklesem symptomatické ICHS ve srovnání se standardní větví. Je ovšem třeba zdůraznit, že do intervenční větve bylo randomizováno pouze 46 nemocných (z celkem 87 pacientů s prokázanou ischemií) a z nich jen 65 % bylo skutečně revaskularizováno (z důvodu odmítnutí navrhované léčby či pro anatomii nevhodnou k intervenci). Tento počet nemocných jistě neskýtá velké šance k nalezení statisticky významného rozdílu. Navíc ze subanalýzy studie COURAGE je známo, že významná redukce rozsahu myokardiální ischemie vede ke snížení výskytu kardiálních příhod [13].

Na základě studie BARDOT bude tedy možné začít uvažovat o tom, že díky stále se zlepšujícím výsledkům intervenční i chirurgické léčby ICHS, bude zřejmě nutné v krátké budoucnosti začít uvažovat o úpravě doporučení pro pacienty s diabetem v tom smyslu, že by tito nemocní měli být odesíláni k vyšetření zátěžovou scintografií myokardu i v případě, že se u nich neprojeví žádné příznaky ICHS. Čekání na výskyt symptomů

totiž u pacientů s DM vede ke zvýšenému výskytu kardiovaskulárních příhod a k rozsáhlejší progresi koronární aterosklerózy s nižší šancí na úspěšnou terapii [14]. Je ale třeba uvést, že existují práce, které zpochybňují zažitou představu o výrazně častější asymptomatické formě ICHS u diabetiků. Wong et al prezentovali svou studii s 1 957 nemocnými s prokázanou ICHS, do které bylo zahrnuto přes 28 % diabetiků. Výskyt stenokardií u nediabetiků byl 40,9 % a u diabetiků dokonce 43,9 %, přičemž tento rozdíl nebyl statisticky významný [15]. Proto je i u diabetiků nutno pečlivě pátrat po symptomech myokardiální ischemie.

Před případnou indikací k provedení revaskularizace myokardu je třeba brát do úvahy kromě rozsahu myokardiální ischemie rovněž funkci levé komory srdeční (hodnocenou pomocí ejekční frakce). Simondes et al publikovali studii hodnotící vliv provedení zátěžové scintigrafie a zhodnocení funkce levé komory srdeční na výsledek konzervativní případně intervenční léčby pacientů se stabilní ICHS, která zahrnovala 27 % diabetiků. Nejednalo se o randomizovanou studii, nýbrž o retrospektivní zhodnocení vlivu typu zvolené léčby na prognózu u 2 157 pacientů se stabilní ICHS. Autoři této analýzy popisují, že největší benefit z revaskularizace mají pacienti s EF < 50 % a významnou myokardiální ischemií. Bohužel, nedostatkem této studie je nízký počet pacientů s potvrzenou ischemií – pouze 527 pacientů (tj. 24 % z celkového počtu analyzovaných pacientů), z nichž 324 pacientů (tj. 15 %) mělo ischemii reverzibilní. Proto, ze statistického hlediska, trpí výsledky této analýzy výraznou nevyvážeností mezi pacienty bez ischemie či s ireverzibilní ischemií (u kterých je známo, že z revaskularizace neprofitují) a pacienty s ischemií reverzibilní. Nicméně i přes toto omezení přináší studie významný argument pro lepší výběr pacientů vhodných pro intervenční léčbu [16].

Přístupy k léčbě

Výsledky koronárních revaskularizací (ať perkutánních či chirurgických) mají u diabetiků horší výsledky než u nediabetiků, což je dáno především difúzním typem aterosklerotického postižení koronárních tepen, které často zasahuje až do periferie [17]. Podle evropských doporučených postupů pro revaskularizaci myokardu z roku 2014 [18] jsou pro pacienty se stabilní ICHS uváděna následující doporučení:

- revaskularizační léčba je doporučována pro pacienty s průkazem ischemie myokardu
- v případě volby perkutánní revaskularizace je doporučováno použití moderních generací lékových stentů
- v případě mnohočetného postižení věnčitých tepen je doporučováno chirurgické řešení, i když i v tomto případě je možno zvolit perkutánní intervenci, a to v případě méně rizikového nálezu (Syntax skóre nižší než 22)

Na tomto místě je třeba zdůraznit, že důvodem pozitivního ovlivnění prognózy pacientů s ICHS je snížení rozsahu ischemie. Proto má intervenční léčba místo tam, kde

je přítomna ischemie myokardu ve významném rozsahu, tj. zaujímající alespoň 10 % myokardu a jen v případě, že se jedná o reverzibilní ischemii. Neboť koronární intervence, byť i technicky virtuózní, provedená v povodí s ireverzibilní ischemií, nepřináší pacientovi žádný benefit.

V případě indikace provedení selektivní koronarografie či perkutánní koronární intervence u pacienta s diabetem je často diskutovanou otázkou preventivní vysazování metforminu pro riziko vzniku laktátové acidózy. Obecně doporučovaným pravidlem je vysazení metforminu den před výkonem a jeho navrácení do medikace 2 dny po výkonu. Nicméně vzhledem k faktu, že biologický poločas metforminu je 6,2 hod, je diskutabilní, zda je tento postup racionální. Řada pracovišť intervenční kardiologie dnes volí spíše alternativní model, a to pečlivou kontrolu renálních funkcí po podání kontrastní látky. Z dosavadních zkušeností (a opatrných formulací v doporučených postupech) se zatím zdá, že tato strategie nepřináší zvýšení rizika vzniku laktátové acidózy. U diabetiků s renální insuficiencí by však měl být metformin před podáním kontrastní látky raději vysazen.

Optimální medikamentózní terapie ICHS u diabetiků rovněž není zcela bez kontroverzí. Doporučené postupy pro léčbu diabetu [10] doporučují následující skupiny léků:

Betablokátory

Betablokátory, a to zejména u pacientů po prodělaném infarktu myokardu. Z řady betablokátorů jsou doporučovány preparáty s vazodilatačním účinkem (karvedilol, labetalol) a betablokátory modulující syntézu oxidu dusnatého (nebivolol). U pacientů s vysokým rizikem kardiálních příhod (rozsáhlá ischemie či stav po infarktu myokardu) kardioprotektivní účinky betablokátorů převažují nad jejich negativním vlivem na metabolismus glukózy.

Blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému

Blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému jsou vhodné zejména pro pacienty se sníženou funkcí levé komory srdeční, arteriální hypertenzí a chronickou renální insuficiencí. Pro pacienty se stabilní ICHS bez dalších rizikových faktorů má data pro snížení rizika kardiálních příhod ramipril, perindopril a telmisartan. Kombinace inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a přímých blokátorů angiotenzinu není doporučována.

Statiny

Statiny jsou indikovány jednoznačně u diabetiků s prokázanou ICHS. Byla již publikována řada dokladů o tom, že statiny signifikantně snižují výskyt kardiovaskulárních příhod u diabetiků i v primární prevenci. U statinů je často diskutována otázka zvýšení rizika rozvoje DM2T. Dnes je již prokázáno, že toto riziko skutečně existuje. Relativní zvýšení rizika vzniku diabetu je při léčbě statiny 1,12. Je známo, že intenzivní léčba statiny vede ke vzniku jednoho diabetu za rok na 1 000 pacientů, zatímco 6,5krát snižuje výskyt kardiovaskulárních

příhod. Z těchto důvodů se považuje podávání statinů v primární prevenci za přínosné.

Ezetimib

Ezetimib je hypolipidemikum, které v dávce 10 mg denně snižuje vstřebávání cholesterolu z tenkého střeva o více než 50 %. Jeho vlastní efekt na snížení hladiny cholesterolu není příliš výrazný, ale výrazně potencuje efekt statinů (tzv. duální hypolipidemická terapie): přidání ezetimibu vede ke snížení LDL-cholesterolu o 15–25 %. Recentně byla publikována studie IMPROVE-IT, do které bylo zařazeno přes 18 000 pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří byli randomizováni k monoterapii simvastatinem nebo ke kombinaci simvastatinu a ezetimibu. Kombinační léčba vedla ke snížení výskytu první kardiovaskulární příhody o 7 % se snížením relativního rizika na 0,91. Toto snížení bylo dáno zejména redukcí výskytu nefatálního infarktu myokardu či cévní mozkové příhody. Tyto rozdíly byly statisticky vysoce významné [19]. Při zalkulování všech kardiovaskulárních příhod (nejen prvních) došlo ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod asi o 8,5 % se snížením relativního rizika na 0,88 [20].

Při léčbě pacientů s diabetem však došlo ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod až o 14 % s redukcí relativního rizika na 0,86 [21]. A byli to proto zejména diabetici, kteří vytvořili hlavní rozdíl ve výskytu kardiovaskulárních příhod ve studii IMPROVE-IT. Na základě těchto nových poznatků se zdá, že bude třeba u diabetiků nově definovat strategii hypolipidemické léčby.

Nitráty a blokátory kalciového kanálu

Nitráty a blokátory kalciového kanálu jsou léky, které nemění prognózu pacientů (kromě verapamilu a diltiazemu, které snižují výskyt reinfarktů a úmrtí), a proto jsou používány zejména pro symptomatickou terapii.

Trimetazidin

Trimetazidin přímo ovlivňuje metabolismus myokardu na úrovni mitochondrií, v nichž částečně inhibuje 3-ke-toacyl CoA thiolázu (3-CAT), klíčový enzym pro β oxidaci mastných kyselin. Tím přesunuje metabolismus kardiomyocytu zpět ke glykolýze, která je energeticky méně náročná. Tato změna metabolismu ischemické buňky vede k účinnějšímu využívání zbytkového kyslíku, poklesu intracelulární acidózy a rovněž ke zvýšení odolnosti buněčné membrány (dané snížením její degradace jakožto zdroje mastných kyselin pro β oxidaci). Trimetazidin je používán jako antianginózní a antiischemický lék většinou v kombinaci s klasickými antianginózními léčivy (především s betablokátory je jeho účinek výrazně aditivní). Možné je jeho použití také v kombinaci s ostatními hemodynamicky působícími léky, jako jsou blokátory kalciových kanálů či nitráty. Trimetazidin rovněž zvyšuje odolnost tkání vůči ischemicko-reperfuznímu poškození. Bylo prokázáno, že u diabetiků s anginou pectoris snižuje výskyt němých i symptomatických ischemií během 24hodinového EKG monitorování [22]. Velkou výhodou trimetazidinu je

jeho hemodynamická neutralita. Trimetazidin je metabolicky neutrální a je pacienty velmi dobře snášen. Jediným vážnějším, avšak ojedinělým nežádoucím účinkem jsou parkinsonské příznaky, syndrom neklidných nohou, tremor a nestabilní chůze. Vztah mezi těmito příznaky a léčbou trimetazidinem nebyl stále ještě jednoznačně prokázán a je předmětem dalšího výzkumu. Nicméně podávání trimetazidinu je u nemocných s Parkinsonovou chorobou kontraindikováno.

Ivabradin

Ivabradin je blokátorem iontového kanálu I_f v buňkách sinusového uzlu, což vede ke zpomalení spontánní depolarizace, a tím poklesu frekvence sinusového rytmu. Zvýšená tepová frekvence je spojena u diabetiků s horší prognózou, a proto je ivabradin indikován u nemocných, kteří netolerují léčbu betablokátory, či při ní nedosahují poklesu tepové frekvence pod 70 tepů za minutu.

Antiagregační léčba

Antiagregační léčba je jednoznačně indikována u pacientů v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod a po koronárních intervencích. Postavení antiagregační léčby v primární prevenci je stále nejasné, neboť je prokázáno, že snižuje výskyt kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod, ovšem za cenu zvýšení gastrointestinálního a cerebrovaskulárního krvácení. Proto v primární prevenci spíše není doporučována.

Kompenzace diabetu

Kompenzace diabetu, jak již bylo opakovaně zmíněno, ovlivňuje prognózu pacientů, a proto je kladen důraz na pravidelné kontroly glykémie a dobrou kompenzaci diabetu, která je v doporučených postupech stanovena podle hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) < 7 %. Základním lékem pro DM2T je metformin. U pacientů s akutním koronárním syndromem nebyl prokázán benefit infuze glukózy s inzulínem a kaliem a v akutní fázi je doporučována méně přísná regulace glykémie s léčbou až při hodnotách glykémie > 10 mmol/l.

Závěr

Diabetici jsou vystaveni výrazně vyššímu riziku vzniku kardiovaskulárních příhod než nediabetici, a to bez ohledu na přítomnost dalších rizikových faktorů aterosklerózy, které toto riziko jen dále zvyšují (a to zejména renální insuficience a kouření). Tento fakt platí pro jakékoliv stadium diabetu. Proto je třeba velmi aktivně vyhledávat diabetiky, u nichž se již rozvinula asymptomatická forma ischemické choroby srdeční, neboť rozvoj symptomů je často spojen s přítomností obtížně řešitelného koronárního nálezu. Jako vhodnou vyšetřovací metodou se zdá být zátěžová scintigrafie myokardu, která přináší informace o rozsahu ischemie myokardu, její reverzibilitě a rovněž hodnotí systolickou funkci zejména levé komory srdeční. Tato data mají velký prognostický význam pro rozvoj kardiálních příhod. V případě průkazu přítomnosti ischemie myokardu je třeba přizpůsobit

volbu strategie léčby (konzervativní, intervenční, chirurgická) povaze nálezu, rozsahu ischemie a její reverzibilitě, komorbiditám pacienta a v neposlední řadě i jeho preferencím. V každém případě je vždy nutná úprava životního stylu, léčba komorbidit (zejména arteriální hypertenze a renální insuficience), optimalizace glykémie a metabolického profilu (zejména s ohledem na hladiny lipidů). Zajímavou informací je výrazně vyšší benefit diabetiků z duální hypolipidemické terapie.

Literatura

- Gowari SA, Morales DC, Ahlberg A et al. Do diabetic patients incur same cardiovascular risk as non-diabetic patients with CAD? A large population study following SPECT-MPI. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(13s1): E1160-E1160. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(12\)61161-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(12)61161-9)>.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229–234.
- Zellweger MJ, Pfisterer ME. Silent coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Swiss Med Wkly* 2001; 131(29–30): 427–432.
- Rutter MK, Wahid ST, McComb JM et al. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(1): 56–61.
- Zhang L, Li H, Zhang S et al. Silent myocardial ischemia detected by single photon emission computed tomography (SPECT) and risk of cardiac events among asymptomatic patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *J Diabetes Complications* 2014; 28(3): 413–418.
- Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of Coronary Artery Disease: Therapeutic Options in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(2): 355–365.
- Kannel W. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110(5): 1100–1107.
- Meisinger C, Heier M, von Scheidt W et al. Gender-specific short and long-term mortality in diabetic versus nondiabetic patients with incident acute myocardial infarction in the reperfusion era (the MONICA/KORA myocardial infarction registry). *Am J Cardiol* 2010; 106(12): 1680–1684.
- Lima E, Hueb W, Gersh B et al. Impact of chronic kidney disease on long-term outcomes in type 2 diabetic patients with coronary artery disease on surgical, angioplasty, or medical treatment. *Ann Thorac Surg* 2016; pii: S0003-4975(15)01707-5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2015.10.036>>.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035–3087.
- Mellbin L, Anselmino M, Ryden L. Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17(Suppl 1): S9–S14.
- Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH et al. Progression to Overt or Silent CAD in Asymptomatic Patients With Diabetes Mellitus at High Coronary Risk. *J Am Coll Cardiol Img* 2014; 7(10): 1001–1010.
- Prasad A, Rihal C, Holmes DR Jr. The COURAGE trial in perspective. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72(1): 54–59.
- McCullough PA, Fazel P, Choi JW. Screening, Diagnosis, and Management of CAD in Asymptomatic Diabetic Patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(10): 1011–1012.
- Wong ND, Hui G. Angina Prevalence and Characteristics in Coronary Artery Disease Patients with and without Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: A1538. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(14\)61541-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(14)61541-2)>.

16. Simonsen J, Johansen A, Gerke O et al. Outcome with invasive versus medical treatment of stable coronary artery disease: influence of perfusion defect size, ischaemia, and ejection fraction. *Eurointervention* 2016; 11(10): 1118–1124.
17. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A et al. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(1): 10–19.
18. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eurointervention* 2015; 10(9): 1024–1094.
19. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397.
20. Murphy S, Cannon Ch, Blazing M et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(4): 353–361.

21. Hoe E, Hegele R. Lipid management in diabetes with a focus on emerging therapies. *Can J Diabetes* 2015; 39(Suppl 5): S183–S190. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.09.012>>.

22. Yoon JW, Cho BJ, Park HS et al. Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats. *Int J Cardiol* 2013; 167(1): 126–133.

doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.

✉ tomas.kovarnik@vfn.cz

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha
www.vfn.cz

Doručeno do redakce 25. 2. 2016

Přijato po recenzi 18. 3. 2016



15. interna informans

21. 4. 2016 - Jihlava ■ 25. 4. 2016 - Plzeň ■ 26. 4. 2016 - Brno ■
■ 10. 5. 2016 - Olomouc ■ 12. 5. 2016 - Praha ■ 19. 5. 2016 - Liberec

DM a ledviny - nefroprotektivní účinky nových perorálních antidiabetik • Komplexní léčba pacienta s DM 2. typu • Řešení urgentních situací u pacientů užívajících NOACs • Jak motivovat pacienta k léčbě chronického KV onemocnění • Erektální dysfunkce - problém, který řeší internista • PCSK9 inhibitory - nová šance na dosah ruky • Most od temné minulosti ke světlé budoucnosti: nové Doporučené postupy pro léčbu DM 2. typu

www.interna-informans.cz