

## Doporučené postupy ESC pro diabetes, prediabetes a kardiovaskulární onemocnění, vypracované ve spolupráci s EASD, 2019.

Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

**Miloš Táborický<sup>a</sup>, Aleš Linhart<sup>b</sup>, Hana Rosolová<sup>c</sup>, Jindřich Špinar<sup>d</sup>**

<sup>a</sup> I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>b</sup> II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

<sup>c</sup> II. interní klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

<sup>d</sup> I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

**Autoři originálního textu ESC/EASD:<sup>1</sup> Francesco Cosentino jménem Pracovní skupiny pro diabetes, prediabetes a kardiovaskulární onemocnění Evropské kardiologické společnosti (ESC), Peter J. Grant jménem Evropské společnosti pro studium diabetu (EASD), Victor Aboyans jménem Pracovní skupiny pro diabetes, prediabetes a kardiovaskulární onemocnění Evropské kardiologické společnosti (ESC).**

---

### INFORMACE O ČLÁNKU

#### Historie článku:

Vložen do systému: 29. 2. 2020

Přiját: 1. 3. 2020

Dostupný online: 14. 4. 2020

#### Klíčová slova:

diabetes mellitus, doporučení, epidemiologie, farmakoterapie, kardiovaskulární onemocnění, léčba pacienta, péče zaměřená na pacienta, porucha glukózové tolerance, prevence, revaskularizace, rizikové faktory, zhodnocení kardiovaskulárního rizika

#### Keywords:

cardiovascular diseases, cardiovascular risk assessment, diabetes mellitus, epidemiology, guidelines, impaired glucose tolerance, patient-centred care, patient management, pharmacological treatment, prevention, revascularization, risk factors

© 2020 European Society of Cardiology. All rights reserved.

Published by the Czech Society of Cardiology.

For permissions: please e-mail: [guidelines@escardio.org](mailto:guidelines@escardio.org)

---

**Adresa pro korespondenci:** Prof. MUDr. Miloš Táborický, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: [milos.taborsky@fnol.cz](mailto:milos.taborsky@fnol.cz)

DOI: 10.33678/cor.2020.015

## Obsah

1 Předmluva . . . . .	106
2 Co je nového v doporučených postupech z roku 2019? (tabulky 1–3) . . . . .	106
3 Diagnostika diabetu a prediabetu . . . . .	109
4 Stanovení kardiovaskulárního rizika u pacientů s diabetem a prediabetem . . . . .	109
4.1 Diabetes, prediabetes a kardiovaskulární riziko . . . . .	110
4.2 Stratifikace kardiovaskulárního rizika u jedinců s diabetem . . . . .	110
4.3 Stratifikace kardiovaskulárního rizika u jedinců s prediabetem . . . . .	110
4.4 Klinické stanovení kardiovaskulárního poškození . . . . .	111
5 Prevence kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s diabetem a prediabetem . . . . .	112
5.1 Životní styl . . . . .	112
5.2 Glukóza . . . . .	112
5.3 Krevní tlak . . . . .	113
5.4 Lipidy . . . . .	114
5.5 Trombocyty . . . . .	116
5.6 Multifaktoriální přístupy . . . . .	117
6 Léčba ischemické choroby srdeční . . . . .	118
6.1 Farmakoterapie . . . . .	118
6.2 Revaskularizace . . . . .	125
7 Srdeční selhání a diabetes . . . . .	127
7.1 Prognostické důsledky diabetes mellitus při srdečním selhání . . . . .	127
7.2 Mechanismy dysfunkce levé komory u diabetes mellitus . . . . .	128
7.3 Fenotypy dysfunkce levé komory u diabetes mellitus . . . . .	128

7.4 Léčba srdečního selhání u diabetes mellitus . . . . .	128
7.5 Vliv perorálních antidiabetik na srdeční selhání . . . . .	128
8 Arytmie: fibrilace síní, komorové arytmie a náhlá srdeční smrt . . . . .	130
8.1 Fibrilace síní . . . . .	130
8.2 Komorové arytmie a náhlá srdeční smrt . . . . .	130
9 Onemocnění aorty a periferních tepen . . . . .	131
9.1 Onemocnění aorty . . . . .	131
9.2 Ischemická choroba dolních končetin . . . . .	131
9.3 Onemocnění karotických tepen . . . . .	132
10 Chronické onemocnění ledvin u diabetu . . . . .	133
10.1 Léčba . . . . .	133
11 Péče zaměřená na pacienta . . . . .	134
11.1 Obecné aspekty . . . . .	134
12 Závěry z doporučených postupů – co dělat a co nedělat . . . . .	135

## 1 Předmluva

Doporučené postupy shrnují a hodnotí důkazy dostupné v době jejich vytváření s cílem pomoci lékařům vybrat nejlepší strategii léčby pro individuálního pacienta s daným onemocněním. Jako takové by měly pomoci lékařům při rozhodování v jejich každodenní praxi. Konečné rozhodnutí o léčbě jednotlivých pacientů však musí učinit odpovědní zdravotníci spolu s pacientem.

## 2 Co je nového v doporučených postupech z roku 2019? (tabulky 1–3)

**Tabulka 1 – Co je nového v doporučených postupech z roku 2019?**

Změny v doporučeních	
2013	2019
<b>Cílové hodnoty krevního tlaku (TK)</b>	
Cílový TK < 140/85 mm Hg je doporučen u všech.	Individualizace cílových hodnot TK je doporučena: - při STK ke 130 mm Hg a při dobré toleranci < 130 mm Hg, ale ne < 120 mm Hg; - u starších lidí (> 65 let) cílový STK v rozmezí 130–139 mm Hg; - DTK < 80 mm Hg, ale ne < 70 mm Hg; - STK < 130 mm Hg na léčbě by měl být zvážen u pacientů s vysokým rizikem cerebrovaskulárních příhod nebo s diabetickou nefropatií
<b>Cílové hodnoty lipidogramu</b>	
U diabetiků ve vysokém KV riziku je doporučen cílový LDL-C < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl). U diabetiků ve velmi vysokém KV riziku je doporučen cílový LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl).	U pacientů s DM2T ve středním KV riziku je doporučen cílový LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl). U pacientů s DM2T ve vysokém KV riziku je doporučen cílový LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) a redukce LDL-C o nejméně 50 %. U pacientů s DM2T ve velmi vysokém riziku je doporučen cílový LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) a redukce LDL-C o nejméně 50 %.
<b>Protidestičková léčba</b>	
Kyselina acetylsalicylová v primární prevenci není u pacientů s DM v nízkém KV riziku doporučena.	Kyselina acetylsalicylová (75–100 mg/den) v primární prevenci může být zvážena u pacientů s DM ve velmi vysokém/vysokém riziku při absenci jasných kontraindikací. Kyselina acetylsalicylová v primární prevenci není doporučena u pacientů s DM ve středním KV riziku.
<b>Léčba snižující glykemii</b>	
Metformin by měl být zvážen jako lék první volby u pacientů s DM.	Metformin by měl být zvážen u pacientů s DM2T a nadváhou bez kardiovaskulárních onemocnění a ve středním KV riziku.

*Pokračování na další straně*

**Tabulka 1 – Co je nového v doporučených postupech z roku 2019? (dokončení)**

Revaskularizace			
DES raději než BMS je doporučen u pacientů s DM.	Stejné techniky jsou doporučeny u pacientů s a bez DM (dle guidelines pro revaskularizaci myokardu ESC/EACTS, 2018).		
PCI může být zvážena jako alternativa k CABG u pacientů s DM a méně komplexní ICHS (skóre SYNTAX ≤ 22).	Nemoc jedné nebo dvou tepen, nikoliv proximální RIA		
	CABG	PCI	
	Nemoc jedné nebo dvou tepen, proximální RIA		
	CABG	PCI	
	Nemoc tří tepen, méně závažný nález		
	CABG	PCI	
CABG se doporučuje u komplexní ICHS (skóre SYNTAX > 22).	Postižení levé věnčité tepny, méně závažný nález		
	CABG	PCI	
	Nemoc tří tepen, střední až těžce závažný nález		
	CABG	PCI	
	Postižení levé věnčité tepny, středně závažný nález		
	CABG	PCI	
CABG se doporučuje u komplexní ICHS (skóre SYNTAX > 22).	Vysoké riziko		
	CABG	PCI	
Léčba arytmií			
Perorální antikoagulancia u FS (paroxysmální nebo perzistentní)			
Antagonisté vitamínu K nebo NOAC (tj. dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban) se doporučují.	Je doporučeno upřednostnit NOAC (tj. dabigatran, rivaroxaban, apixaban nebo edoxaban).		
Ia	IIa	IIb	III

BMS – kovový stent; CABG – aortokoronární bypass; DES – lékový stent; DM – diabetes mellitus; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; DTK – diastolický krevní tlak; EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) – Evropská společnost kardiotorakální chirurgie; ESC – Evropská kardiologická společnost; FS – fibrilace síní; ICHS – ischemická choroba srdeční; KV – kardiovaskulární; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; NOAC – perorální antikoagulační mimo antagonisty vitamínu K; PCI – perkutánní koronární intervence; RIA – ramus interventricularis anterior; STK – systolický krevní tlak.

**Tabulka 2 – Nová doporučení v roce 2019**

Stanovení KV rizika
Klidové EKG je doporučeno u pacientů s DM, hypertenzí nebo podezřením na KV onemocnění.
Sonografie karotických nebo femorálních tepen by měla být zvážena k detekci AS plátů jako ukazatele KV rizika.
Screening pro postižení věnčitých tepen CT angiografií a funkční zobrazení může být zváženo.
Koronární kalciové skóre může být zváženo jako ukazatel rizika.
ABI může být zváženo jako ukazatel rizika.
Měření tloušťky intimy-medie při sonografii karotid není doporučeno.
Prevence KVO
Úprava životního stylu je doporučena k oddálení/prevenci progresu prediabetu v DM2T.
Kontrola glykemií
Užití self-monitoringu glykemií by mělo být zváženo ke zjednodušení optimální kontroly glykemií u pacientů s DM2T.
Předcházení hypoglykemiím je doporučeno.
Léčba krevního tlaku
U hypertenze jsou doporučeny změny životního stylu.
ARB raději než betablokátor/diuretika jsou doporučeny pro kontrolu TK u pacientů s prediabetem.
Je doporučeno zahájení farmakoterapie kombinací ARB s blokátorem kalciového kanálu nebo thiazidovým diuretikem.
Domácí monitorování TK by mělo být zváženo u pacientů s DM.
24h ABPM by mělo být zváženo pro stanovení TK a úpravu antihypertenzní terapie.

Pokračování na další straně

**Tabulka 2 – Nová doporučení v roce 2019 (dokončení)****Dyslipidemie**

U pacientů ve velmi vysokém riziku, s perzistujícím vysokým LDL-C navzdory léčbě maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem nebo u pacientů s intolerancí statinu je doporučen inhibitor PCSK9.

Statiny můžou být zváženy u asymptomatických pacientů s DM1T starších 30 let.

Statiny nejsou doporučeny u žen s možností otěhotnění.

**Protidestičkové a antitrombotické léky**

Konkomitantní užití inhibitorů protonové pumpy je doporučeno u pacientů léčených monoterapií kyseliny acetylsalicylové, DAPT nebo perorálními antikoagulancii, kteří jsou ve vysokém riziku krvácení do GIT.

Prolongace DAPT nad 12 měsíců by měla být zvážena po dobu ≤ 3 roky u pacientů s DM ve velmi vysokém riziku, kteří tolerovali DAPT bez významných krvácivých komplikací.

**Léčba snižující glykémii**

Empagliflozin, canagliflozin nebo dapagliflozin jsou doporučeny u pacientů s DM2T a KVO nebo ve velmi vysokém/vysokém KV riziku k redukci KV příhod.

Empagliflozin je doporučen u pacientů s DM2T a KVO k redukci rizika úmrtí.

Liraglutid, semaglutid nebo dulaglutid jsou doporučeny u pacientů s DM2T a KVO nebo ve velmi vysokém/vysokém riziku k redukci KV příhod.

Liraglutid je doporučen u pacientů s DM2T a KVO nebo ve velmi vysokém/vysokém riziku k redukci rizika úmrtí.

Saxagliptin není doporučen u pacientů s DM2T a vysokým rizikem srdečního selhání.

**Revaskularizace**

Stejně revaskularizační techniky jsou doporučeny u pacientů s a bez DM.

**Léčba srdečního selhání u DM**

Přístrojová léčba ICD, CRT nebo CRT-D je doporučena.

Sacubitril/valsartan místo ACEI je doporučen u HFrEF a DM při trvajících symptomech navzdory léčbě ACEI, betablokátory a MRA.

CABG se doporučuje u HFrEF a DM a nemoci dvou nebo tří tepen.

Ivabradin by měl být zvážen u pacientů se srdečním selháním a DM při sinusovém rytmu a srdeční frekvenci  $\geq 70/\text{min}$ , pokud jsou symptomatictí navzdory plné léčbě srdečního selhání.

Aliskiren (přímý reninový inhibitor) není u HFrEF a DM doporučen.

**Léčba DM snižující riziko srdečního selhání**

Inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin nebo dapagliflozin) jsou doporučeny ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání.

Metformin by měl být zvážen u pacientů s DM a srdečním selháním, pokud  $\text{eGFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

GLP1-RA a inhibitory DPP-4 sitagliptin a linagliptin mají neutrální efekt na riziko srdečního selhání a mohou být zváženy.

Léčba inzulinem může být u pacientů se srdečním selháním zvážena.

Inhibitor DPP-4 saxagliptin není u pacientů se srdečním selháním doporučen.

Thiazolidindiony (pioglitazon a rosiglitazon) není u pacientů se srdečním selháním doporučen.

**Léčba arytmií**

Snaha o diagnostiku strukturálního onemocnění srdce by měla být zvážena u pacientů s DM s častou komorovou ektopií.

Prevence hypoglykemií jako potenciálního spouštěče arytmií.

**Diagnostika a léčba postižení periferních tepen**

Rivaroxaban v nízkých dávkách 2,5 mg dvakrát denně s kyselinou acetylsalicylovou 100 mg jednou denně může být zvážen u pacientů s DM a symptomatickou ICHDK.

**Léčba chronické renální insuficience**

Inhibitory SGLT2 jsou doporučeny ke snížení progresu diabetické nefropatie.

**Ia****IIa****IIb****III**

ABI – index kotník-paže; ABPM – ambulantní monitorování krevního tlaku; ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II; AS – aterosklerotický; CABG – aortokoronární bypass; CRT – srdeční resynchronizační terapie; CRT-D – srdeční resynchronizační terapie s defibrilátorem; DAPT – duální protidestičková léčba; DM – diabetes mellitus; DM1T – diabetes mellitus 1. typu; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; DPP-4 – dipeptidylpeptidáza-4; EKG – elektrokardiogram; GIT – gastrointestinální trakt; GLP1-RA (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) – agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; LDL-C – cholesterol v lipoproteínech o nízké hustotě; MRA – agonisté mineralokortikoidních receptorů; PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9; SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) – sodíkglukózový kontransportér 2; TK – krevní tlak.

**Tabulka 3 – Revidované koncepty v doporučených postupech z roku 2019**

<b>Stanovení rizika u diabetu a prediabetu</b>
Stratifikace KV rizika (mírné až velmi vysoké riziko) převzatá z doporučených postupů z roku 2016 pro prevenci KVO v klinické praxi pro pacienty s DM (viz oddíl 4.2).
<b>Životní styl</b>
Mírný příjem alkoholu by neměl být propagován jako prevence KVO.
<b>Kontrola TK</b>
Detailní doporučení pro individualizované cílové hodnoty TK jsou nyní vytvářena.
<b>Léčba snižující glykemii (změna paradigmatu po nedávných studiích s kardiovaskulárními výslednými parametry)</b>
Poprvé máme výsledky z několika studií, které ukazují KV přínos z užití inhibitorů SGLT2 a GLP1-RA u pacientů s KVO ve vysokém nebo velmi vysokém KV riziku.
<b>Revaskularizace</b>
Doporučení byla rozšířena dle výsledků randomizovaných studií a volba mezi CABG a PCI závisí na závažnosti postižení věnčitých tepen.
<b>Srdeční selhání</b>
Doporučení pro léčbu byla aktualizována o výsledky z KV studií.
<b>Onemocnění periferních tepen</b>
Nové důkazy pro diagnostiku a léčbu.
<b>Chronická renální insuficience</b>
Klasifikace chronické renální insuficience podle eGFR a albuminurie ke stratifikaci závažnosti onemocnění a vedení léčby.

CABG – aortokoronární bypass; DM – diabetes mellitus; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GLP1-RA (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) – agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; PCI – perkutánní koronární intervence; SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) – sodíkoglukózový kontransportér 2; TK – krevní tlak.

### 3 Diagnostika diabetu a prediabetu

Klasifikace diabetu a prediabetu (hraniční lačná glykemie [IFG] a porucha glukózové tolerance [PGT]) je založena na doporučeních Světové zdravotnické organizace (WHO) a Americké diabetologické asociace (American Diabetes Association, ADA). IFG a PGT, označované jako prediabetes, odrážejí přirozený vývoj progresu od normoglykemie k diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Je běžné, že tito jedinci oscilují mezi různými glykemickými stavy, což je třeba

#### Klíčová doporučení

- DM by měl být vyšetřován pomocí glykemie nalačno nebo glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>).
- Orální glukózový toleranční test (OGTT) je nutný k diagnostice poruchy glukózové tolerance (PGT).
- U jedinců se známým KVO by měl být proveden screening pomocí HbA<sub>1c</sub> a/nebo glykemie nalačno; OGTT může být proveden, pokud jsou glykemie nalačno a HbA<sub>1c</sub> rozdílné.

**Tabulka 4 – Diagnostická kritéria pro diabetes a prediabetes dle doporučení Světové zdravotnické organizace z roku 2006/2011 a Americké diabetologické společnosti z roku 2019**

Diagnostika	WHO 2006/2011	ADA 2019
<b>DM</b>		
	<b>Může být užito</b>	<b>Doporučeno</b>
HbA <sub>1c</sub>	Pokud stanoveno, ≥ 6,5 % (48 mmol/mol)	≥ 6,5 % (48 mmol/mol)
	<b>Doporučeno</b>	
FPG	≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl)	≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl)
	<b>nebo</b>	<b>nebo</b>
2hPG	≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)	≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)
RPG	Symptomy plus ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)	Symptomy plus ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)
<b>IGT</b>		
FPG	< 7,0 mmol/l (< 126 mg/dl)	< 7,0 mmol/l (< 126 mg/dl)
2hPG	≥ 7,8 a < 11,1 mmol/l (≥ 140–200 mg/dl)	≥ 7,8 a < 11,0 mmol/l (≥ 140–199 mg/dl)
<b>IFG</b>		
FPG	6,1–6,9 mmol/l (110–125 mg/dl)	5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl)
2hPG	< 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl)	< 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl)

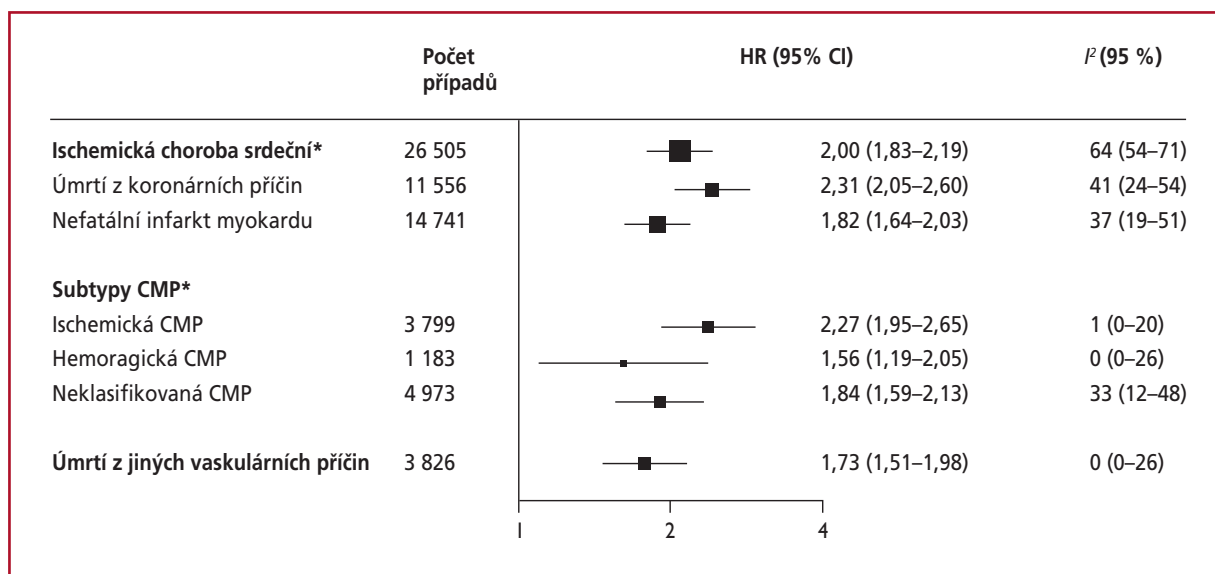
2hPG (2 h plasma glucose) – plazmatická koncentrace glukózy ve druhé hodině orálního glukózového tolerančního testu; ADA (American Diabetes Association) – Americká diabetologická společnost; DM – diabetes mellitus; FPG (fasting plasma glucose) – koncentrace glukózy v plazmě ze žilní krve nalačno; HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin; IFG (impaired fasting glycaemia) – hraniční lačná glykemie; IGT (impaired glucose tolerance) – porucha glukózové tolerance; RPG (random plasma glucose) – náhodná hodnota glukózy v plazmě; WHO – Světová zdravotnická organizace.

vzít v úvahu při provádění vyšetřování. Jako diagnostický test pro diabetes a prediabetes lze použít různé metody (tabulka 4).

### 4 Stanovení kardiovaskulárního rizika u pacientů s diabetem a prediabetem

#### Klíčová doporučení

- Pro identifikaci pacientů s rizikem rozvoje renální insuficience a/nebo KVO by mělo být provedeno rutinní hodnocení mikroalbuminurie.
- Klidový elektrokardiogram (EKG) je indikován u pacientů s DM a hypertenzí nebo při podezření na KVO.
- Jiné testy, jako je transtorakální echokardiografie, koronární kalciové skóre (CAC) a index kotník-paže (ABI), mohou být zváženy k diagnostice strukturálního postižení srdce nebo je lze považovat za test strukturálního srdečního onemocnění nebo jako modifikující faktor (tj. faktor, který zvyšuje KV riziko) u pacientů se středním nebo vysokým KV rizikem.
- Rutinní stanovování nových biomarkerů není doporučeno pro stratifikaci dle KV rizika.



©ESC 2019

Obr. 1 – Poměry rizik vzniku cévních příhod u jedinců s diabetes mellitus vs. u jedinců bez diabetes mellitus při vstupu do studie; analýza údajů 530 083 pacientů.

Reprodukováno se svolením Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al., Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:2215–2222. Poměry rizik byly korigovány na věk, (ne)kuřáctví, index tělesné hmotnosti a systolický krevní tlak a – případně – stratifikovány podle pohlaví a ramene studie. 208 koronárních příhod, které odpovídaly celkovému součtu, nemůže odpovídat mezi-součtu úmrtí z koronárních příčin nebo nefatálních infarktů myokardu, protože v některých studiích bylo < 11 případů postižení věnčitých tepen. CI (confidence interval) – interval spolehlivosti; HR (hazard ratio) – poměr rizik. \* Zahrnuje všechny fatální a nefatální příhody.

#### 4.1 Diabetes, prediabetes a kardiovaskulární riziko

Metaanalýza 102 prospektivních studií Emerging Risk Factor Collaboration ukázala, že diabetes mellitus (DM) obecně (data dle typu diabetu nebyla dostupná) přináší dvojnásobné riziko vaskulárních příhod (postižení věnčitých tepen, ischemická cévní mozková příhoda a úmrtí) nezávisle na ostatních rizikových faktorech (obr. 1). Nadměrné relativní riziko vaskulárních příhod u DM bylo vyšší u žen mladého věku. Relativní i absolutní úroveň rizika bude vyšší u těch s dlouhodobými diabetickými a mikro-vaskulárními komplikacemi, včetně onemocnění ledvin nebo proteinurie.

#### 4.2 Stratifikace kardiovaskulárního rizika u jedinců s diabetem

Jak již bylo zmíněno v doporučených postupech z roku 2016 pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi, jedinci s DM a kardiovaskulárním onemocněním (KVO) nebo s DM a cílovým orgánovým postižením, jako je proteinurie nebo selhání ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), jsou ve velmi vysokém riziku (desetileté riziko KVO > 10 %). Pacienti s DM se třemi nebo více rizikovými faktory nebo DM trvajícím déle než 20 let jsou také ve velmi vysokém riziku. Kromě toho, jak je uvedeno v bodě 4.1, diabetes mellitus 1. typu (DM1T) u pacientů ve věku 40 let s časným propuknutím onemocnění (tj. ve věku 1–10 let), a zejména u žen, je spojen s velmi vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem. Většina ostatních s DM je ve vysokém riziku (desetileté riziko úmrtí na KVO 5–10 %), s výjimkou mladých

Tabulka 5 – Kategorie kardiovaskulárního rizika u pacientů s diabetem

<b>Velmi vysoké riziko</b>	Pacienti s DM a přítomným KVO nebo jiným orgánovým postižením nebo třemi nebo více významnými rizikovými faktory nebo časným nástupem DM1T dlouhého trvání (> 20 let)
<b>Vysoké riziko</b>	Pacienti s DM trvajícím ≥ deset let bez orgánového poškození a s dalšími rizikovými faktory
<b>Střední riziko</b>	Mladí pacienti (pacienti s DM1T mladší 35 let nebo pacienti s DM2T mladší 50 let) s trváním DM méně než deset let, bez dalších rizikových faktorů

DM – diabetes mellitus; DM1T – diabetes mellitus 1. typu; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; KVO – kardiovaskulární onemocnění.

pacientů (mladších 35 let) s DM1T krátkého trvání (< 10 let) a pacientů s DM2T mladších 50 let a bez významných rizikových faktorů, kteří jsou v mírném riziku. Klasifikace úrovně rizika z těchto doporučených postupů je ukázána v tabulce 5. Pokud je přítomen DM, ženské pohlaví není protektivní proti vzniku KVO, jak je patrné u obecné populace.

#### 4.3 Stratifikace kardiovaskulárního rizika u jedinců s prediabetem

Jedinci bez KVO, kteří mají prediabetes, nejsou nutně ve vyšším KV riziku, ale je nutné zaručit rizikové skóre pro KVO stejným způsobem jako u obecné populace.



## 4.4 Klinické stanovení kardiovaskulárního poškození

### 4.4.1 Biomarkery

Přidání cirkulujících biomarkerů ke stavení KV rizika má limitovanou klinickou hodnotu. U pacientů s DM bez známého KVO měření hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) nebo fibrinogenu (zánětlivé parametry) poskytuje menší přidanou hodnotu k platnému stanovení rizika. Desetiletá mortalita z KV příčin odhadovaná pomocí vysoce senzitivního srdečního troponinu T (hsTnT) u jedinců s nedetekovatelnými (< 3 ng/l), nízkou detekovatelnými (3–14 ng/l) a zvýšenými ( $\geq 14$  ng/l) koncentracemi dosahovala 4 %, 18 % a 39 %. Přidání hsTnT ke konvenčním rizikovým faktorům však v této skupině nezvyšuje riziko úmrtí. U jedinců s DM1T byl zvýšený hsTnT nezávislým prediktorem zhoršení renálních funkcí a KV příhod. Prognostická hodnota N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) u neselektované kohorty pacientů s DM (včetně známého KVO) ukázala, že pacienti s nízkými hodnotami NT-proBNP (< 125 pg/ml) mají výbornou krátkodobou prognózu. Malá randomizovaná studie ukázala, že hodnota NT-proBNP určuje diabetiky, kteří budou mít užitek z intenzifikované kontroly KV rizikových faktorů. Přítomnost albuminurie (30–299 mg/den) je asociována se zvýšeným rizikem KVO a chronického onemocnění ledvin (CKD) u DM1T a DM2T. Stanovení albuminurie může predikovat dysfunkci ledvin a odvodnit renoprotektivní intervence.

### 4.4.2 Elektrokardiografie

Klidové EKG může detekovat němý infarkt myokardu u 4 % jedinců s DM, který byl asociován se zvýšeným rizikem KVO a úmrtím ze všech příčin u mužů, ale ne u žen. Kromě toho je prodloužený korigovaný interval QT spojen se zvýšenou mortalitou z KV příčin u DM1T, zatímco zvyšující se klidová srdeční frekvence je spojena s rizikem KVO u DM1T a DM2T. Nízká variabilita srdeční frekvence (marker diabetické autonomní neuropatie) byla spojena se zvýšeným rizikem fatálního a nefatálního postižení koronárních tepen. V prospektivních kohortách se 20–40 % pacientů s DM prezentovalo němými depresi úseku ST během zátěžového EKG. Senzitivita a specifita zátěžového EKG v diagnostice signifikantního postižení věnčitých tepen u asymptomatických pacientů s DM byla 47 % a 81 %. Kombinace zátěžového EKG a zobrazovacích metod zlepšuje diagnostiku a prognostiku u pacientů s DM.

### 4.4.3 Zobrazovací metody

Echokardiografie je metodou první volby k hodnocení strukturálních a funkčních abnormalit asociovaných s DM. Zvýšení masy levé komory srdeční (LK), diastolická dysfunkce a zhoršená deformace levé komory byly uváděny u pacientů s asymptomatickým DM a byly asociovány s horší prognózou. Metaanalýza dvou velkých kohort asymptomatických pacientů s DM ukázala, že ti s nejvyšší masou LK, nejmenší levou síní a nejnižšími plnicími tlaky LK (definováno E/e') měli méně hospitalizací nebo úmrtí z KV příčin ve srovnání s těmi s pokročilou systolickou a diastolickou dysfunkcí nebo větší masou LK. KV mag-

netická rezonance a techniky charakterizující tkáň ukázaly, že pacienti s DM bez postižení věnčitých tepen mají difúzní myokardiální fibrózu jako mechanismus systolické a diastolické dysfunkce LK. Nicméně význam těchto zobrazovacích metod v rutinní praxi nebyl ještě prokázán.

Screening asymptomatického postižení věnčitých tepen u pacientů s DM zůstává sporný.

Tloušťka intimy-medie karotid je asociována s postižením věnčitých tepen. U pacientů s DM tloušťka intimy-medie neprokázala přídavnou hodnotu ke koronárnímu kalciovému skóre v predikci postižení věnčitých tepen nebo KV příhod. Naproti tomu detekce karotického plátu ukázala přídavnou hodnotu k tloušťce intimy-medie v detekci postižení věnčitých tepen u pacientů s asymptomatickým DM. Navíc echolucentní pláty a tloušťka plátu jsou nezávislými prediktory KV příhod (postižení věnčitých tepen, ischemická cévní mozková příhoda, onemocnění periferních tepen). Index kotník-paže (ABI) je asociován se zvýšeným rizikem úmrtí ze všech příčin a mortality z KV příčin u diabetiků a nediabetiků.

### Mezery v důkazech

- Prognostický význam zobrazovacích metod, jako je deformační analýza nebo KV magnetická rezonance s charakterizací tkání, potřebuje validaci v prospektivních kohortách.
- Asymptomatické subjekty s významnou aterosklerózou (tj. koronární kalciové skóre > 400) mohou být referováni k funkčnímu zobrazení nebo CT koronarografii, nicméně identifikace přítomnosti signifikantních stenóz věnčitých tepen se neukázala jako lepší než agresivní farmakoterapie KV rizikových faktorů.
- Rozdíly závislé na pohlaví v diagnostice koronárního postižení vyžadují další došetření.
- Hodnocení KV rizika v různých etnických skupinách vyžaduje hodnocení.

### Doporučení pro užití laboratorních vyšetření, elektrokardiogramu a zobrazovacích metod pro stanovení KV rizika u asymptomatických pacientů s diabetem

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
Rutinní stanovení mikroalbuminurie je indikováno k identifikaci pacientů s rizikem rozvoje renální insuficience nebo s vysokým rizikem budoucího KVO.	I	B
Klidové EKG je indikováno u pacientů s DM a diagnostikovanou hypertenzí nebo s podezřením na KVO.	I	C
Sonografické měření karotických a/nebo femorálních plátů by mělo být zváženo jako modifikující rizikový faktor u asymptomatických pacientů s DM.	IIa	B
Koronární kalciové skóre s CT může být zváženo jako modifikující rizikový faktor ve stanovení KV rizika u asymptomatických pacientů s DM ve středním riziku. <sup>c</sup>	IIb	B
CT koronarografie nebo funkční zobrazení (radionuklidové vyšetření myokardu, zátěžová magnetická rezonance nebo zátěžová echokardiografie) mohou být zváženy u asymptomatických pacientů s DM pro screening postižení koronárních tepen.	IIb	B

Pokračování na další straně

Doporučení pro užití laboratorních vyšetření, elektrokardiogramu a zobrazovacích metod pro stanovení KV rizika u asymptomatických pacientů s diabetem (dokončení)		
ABI může být zvážen jako modifikující rizikový faktor ve stanovení KV rizika.	IIb	B
Detekce aterosklerotických plátů karotických a femorálních tepen pomocí CT nebo magnetické rezonance může být zvážena jako modifikující rizikový faktor u pacientů s DM ve středním nebo vysokém KV riziku. <sup>c</sup>	IIb	B
Sonografický screening tloušťky karotické intimy-médie pro stanovení KV rizika není doporučen.	III	A
Rutinní stanovení cirkulujících biomarkerů není doporučeno pro stratifikaci KV rizika.	III	B
Riziková skóre vyvinutá pro obecnou populaci nejsou doporučena pro stanovení KV rizika u pacientů s DM.	III	C

ABI – index kotník-paže; CT – výpočetní tomografie; EKG – elektrokardiogram; DM – diabetes mellitus; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů. <sup>c</sup> Viz tabulku 5.

## 5 Prevence kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s diabetem a prediabetem

### 5.1 Životní styl

#### Klíčová doporučení

- Změny životního stylu jsou klíčové v prevenci DM a jeho KV komplikací.
- Snížený kalorický příjem je doporučen pro redukci hmotnosti u pacientů s DM.
- Středomořská dieta zahrnující olivový olej a/nebo ořechy snižuje incidenci velkých KV příhod.
- Mírná až intenzivní fyzická aktivita  $\geq 150$  min týdně je doporučena pro prevenci a kontrolu DM.

### 5.2 Glukóza

#### Klíčová doporučení

- Kontrola glykemie s cílem dosáhnout téměř normální hodnoty HbA<sub>1c</sub> (< 7,0 % nebo < 53 mmol/mol) snižuje mikrovaskulární komplikace u pacientů s DM.
- Těsná kontrola glykemií od počátku léčby diabetu u mladých jedinců vede k redukci KV příhod v průběhu 20 let.
- U starších pacientů a u pacientů se závažnými komorbiditami nebo pokročilými KVO by měl být zvážen personalizovaný přístup s méně přísnými cíli.

#### 5.2.1 Cílové glykemie

Metaanalýza tří velkých studií – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) a Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) – ukazuje, že u DM2T je redukce HbA<sub>1c</sub> o 1 % asociována s 15% redukcí relativního rizika pro nefatální infarkt myokardu (IM), bez pozitivního vlivu na cévní mozkovou příhodu (CMP), KVO nebo mortalitu ze všech příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

#### 5.2.2 Látky snižující glykemii

Léčiva, která jsou určena k léčbě hyperglykemie, mohou být obecně dělena do pěti skupin: (i) inzulínové senzitizery (metformin a pioglitazon); (ii) stimulatory sekrece inzulínu (inzulin, sulfonylurea a meglitinidy); (iii) léčba na bázi inkretinu (agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 [GLP1-RA] a inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 [DPP-4]); (iv) inhibitory absorpce glukózy v gastrointestinálním traktu (GIT) (akarboza) a (v) inhibitory renálního vstřebávání glukózy (inhibitory sodíkglukózového kotransportéru 2 [SGLT2]). Pro další detaily viz kapitoly 6.1.1 a 6.1.2.

#### 5.2.3 Zvláštní okolnosti

##### 5.2.3.1 Hypoglykemie

Přestože studie naznačují souvislost mezi hypoglykemií a KVO, není jasný důkaz o kauzalitě. Prevence hypoglyke-

#### Doporučení pro úpravu životního stylu u pacientů s diabetem a prediabetem

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
U všech jedinců s DM a prediabetem je doporučeno odvykání kouření s pomocí strukturovaného poradenství.	I	A
Ovlivnění životního stylu je doporučeno k oddálení nebo prevenci konverze prediabetu, jako je PGT, na DM2T.	I	A
Snížení kalorického příjmu je doporučeno pro redukci nadváhy u jedinců s prediabetem a DM. <sup>c</sup>	I	A
Mírná až intenzivní fyzická aktivita, zejména kombinace aerobního a posilovacího cvičení, $\geq 150$ min týdně je doporučena pro prevenci a kontrolu DM, pokud nejsou přítomny kontraindikace, jako jsou závažné komorbidity nebo limitovaná doba dožití. <sup>d</sup>	I	A
Středomořská dieta, bohatá na polynenasycené a mononenasycené tuky, by měla být zvážena pro redukci KV příhod.	IIa	B
Suplementace vitaminů nebo mikronutrientů za účelem redukce rizika DM nebo KVO u pacientů s DM není doporučena.	III	B

DM – diabetes mellitus; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; PGT – porucha glukózové tolerance.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů. <sup>c</sup> Obecně stanovený cíl pro obézní pacienty s DM je snížit přibližně 5 % výchozí hmotnosti. <sup>d</sup> Je doporučeno, aby všichni snižovali čas trávený sedavým způsobem života tím, že naruší sedavou aktivitu středním až usilovným cvičením trvajícím 10 a více minut (široký ekvivalent 1 000 kroků).



mie zůstává kritická, zejména u pokročilého onemocnění nebo KVO (včetně srdečního selhání), aby se snížilo riziko arytmie a ischemie myokardu.

### 5.2.3.2 Sledování glykemií

Strukturované monitorování koncentrace glukózy v krvi a kontinuální monitorování glykemií jsou cennými nástroji ke zlepšení kontroly glykemie. Ukázalo se, že elektronické ambulantní monitorování glykemií zkracuje čas strávený v hypoglykemii a prodlužuje dobu, kdy je glykemie v doporučeném rozmezí.

Doporučení pro kontrolu glykemií u pacientů s diabetem		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
Je doporučena těsná kontrola glykemií s cílem dosáhnout téměř normálního HbA <sub>1c</sub> (< 7,0 % nebo < 53 mmol/mol), aby došlo k redukci mikrovaskulárních komplikací u jedinců s DM.	I	A
Cílové hodnoty HbA <sub>1c</sub> by měly být individualizovány s ohledem na trvání DM, komorbiditu a věk.	I	C
Je doporučeno předcházet hypoglykemiím.	I	C
Využití self-monitoringu glykemií a/nebo kontinuálního monitorování glykemií by mělo být zváženo k usnadnění optimální kontroly glykemií.	IIa	A
Cílový HbA <sub>1c</sub> < 7,0 % (nebo < 53 mmol/mol) by měl být zváženo pro prevenci makrovaskulárních komplikací u jedinců s DM.	IIa	C

DM – diabetes mellitus; HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů.

### Mezery v důkazech

- Pro definici personalizovaných cílů pro pacienty s DM je nutný další výzkum.
- Role nových technik monitorování glykemií (kontinuální monitorování glykemie a elektronické ambulantní monitorování glykemie) v kontrole postprandiální glykemie a variability glykemií vyžaduje definici.
- Role těchto nových technologií v prevenci komplikací diabetu musí být testována.

## 5.3 Krevní tlak

### Klíčová doporučení

- Cílový systolický TK (STK) je 130 mm Hg u pacientů s DM a < 130 mm Hg, pokud je tolerován, ale ne < 120 mm Hg. U starších lidí (starších 65 let) se cílový STK pohybuje v rozmezí 130–139 mm Hg.
- Cílový diastolický TK (DTK) < 80 mm Hg, ale ne < 70 mm Hg.
- Optimální kontrola TK snižuje riziko mikro- a makrovaskulárních komplikací.
- Poradenství ohledně změny životního stylu musí být poskytnuto pacientům s DM a hypertenzí.
- Důkazy ze studií silně podporují nasazení inhibitoru angiotenzinu konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorů receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II u pacientů, kteří netolerují ACEI.
- Kontrola TK často vyžaduje terapii více léčiv včetně blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a blokátoru kalciového kanálu nebo diuretika. Duální terapie je doporučena jako léčba první volby.
- Kombinace ACEI a ARB není doporučena.
- U pre-DM je riziko nástupu DM nižší u blokátorů RAAS než u beta-blokátorů nebo diuretik.
- Pacient s DM užívající kombinaci antihypertenziv by měl být nabádán k domácímu měření TK.

Prevalence hypertenze je vysoká u pacientů s DM, dosahuje ≤ 67 % po 30 letech u pacientů s DM1T a > 60 % u pacientů s DM2T. Mediátory zvýšeného krevního tlaku (TK) u pacientů s DM zahrnují faktory spojené s obezitou, včetně hyperinzulinemie.

### 5.3.1 Cíle léčby

Randomizované studie ukázaly přínos (redukci cévních mozkových příhod, koronárních příhod a onemocnění ledvin) snížení systolického krevního tlaku (STK) na hodnoty < 140 mm Hg a diastolického krevního tlaku (DTK) na hodnoty < 90 mm Hg u pacientů s DM. V metaanalýze 13 randomizovaných studií zahrnujících pacienty s DM nebo prediabetem redukovalo snížení STK na 131–135 mm Hg riziko mortality ze všech příčin o 13 %, zatímco intenzivnější kontrola TK (≤ 130 mm Hg) byla asociována s větší redukcí cévních mozkových příhod, ale ne ostatních příhod. V metaanalýze léčba antihypertenzivou signifikantně snížila mortalitu, postižení věnčitých tepen, srdeční selhání a mozkové příhody s dosaženým průměrným STK 138 mm Hg, zatímco pouze cévní mozkové příhody byly redukovány signifikantně s průměrným STK 122 mm Hg. Redukce STK na hodnoty < 130 mm Hg může být přínosem pro pacienty s částečně vysokým rizikem cerebrovaskulárních příhod, stejně jako pro pacienty s anamnézou cévní mozkové příhody.

### 5.3.2 Management snížení krevního tlaku

#### 5.3.2.1 Efekt ovlivnění životního stylu a redukce hmotnosti

Redukce příjmu sodíku (< 100 mmol/den); dieta bohatá na zeleninu, ovoce a nízkotučné mléčné produkty a středomořská dieta prokázaly zlepšení kontroly TK. V důsledku dlouhodobé intervence při cvičení bylo pozorováno mírné, ale významné snížení systolického (o –7 mm Hg) a diastolického (o –5 mm Hg) TK. V ideálním případě by předpis cvičení zaměřený na snížení TK u jedinců s normálním TK nebo hypertenzí měl obsahovat kombinaci převážně aerobního cvičení doplněného cvičením s dynamickým odporem.

#### 5.3.2.2 Farmakoterapie

Pokud STK naměřený v ordinaci dosahuje hodnoty ≥ 140 mm Hg a/nebo DTK ≥ 90 mm Hg, je nutná farmakoterapie v kombinaci s nefarmakologickou terapií. Lze použít všechna dostupná léčiva snižující TK (kromě beta-blokátorů), ale důkazy silně podporují použití blokátoru systému

renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), zejména u pacientů s poškozením cílových orgánů (albuminurie a hypertrofie LK). Kontrola TK často vyžaduje léčbu kombinací více léků s blokátorem RAAS a blokátorem kalciových kanálů nebo diuretiky, zatímco kombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) s blokátorem receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (ARB) se nedoporučuje. Ke zlepšení adherence k terapii by měla být zvážena fixní kombinace dvou a více léků v jedné pilulce. Kombinace beta-blokátoru a diuretika usnadňuje rozvoj DM a měli bychom se jí vyhýbat u prediabetu, pokud to není nutné z jiných důvodů. U beta-blokátorů bylo prokázáno, že neovlivňují citlivost na inzulin u pacientů s metabolickým syndromem.

### 5.3.2.3 Změny krevního tlaku při léčbě snižující glykémii

Studijní testování GLP1-RA prokázalo malý, ale signifikantní pokles TK, částečně díky snížení hmotnosti. Ve studii Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) byl pozorován setrvalý pokles (STK/DTK -1,2/-0,6 mm Hg) s lehkým vzestupem srdeční frekvence (3/min). Inhibitory SGLT2 indukují větší pokles TK (STK/DTK -2,46/-1,46 mm Hg) bez změn srdeční frekvence. Efekt těchto léčiv na snížení TK musí být zvážen při managementu TK.

### Mezery v důkazech

- Optimální cílový TK je neznámý, zejména u mladých pacientů s DM1T, recentně vyvinutým DM2T a DM s postižením koronárních tepen.
- Role stabilizace nebo remise orgánového postižení (včetně albuminurie, hypertrofie LK a arteriální tuhosti) mimo kontrolu TK není známa.
- Ovlivňuje léčba GLP-RA a inhibitory SGLT2 platné léčebné algoritmy pro snižování TK?
- Interakce GLP1-RA a inhibitorů SGLT2 s léčbou snižující TK ve smyslu KV prognózy není známa.

## 5.4 Lipidy

### Klíčová doporučení

- Statiny jsou efektivní v prevenci KV příhod a redukuje mortalitu z KV příčin a jejich užití je asociováno s limitovaným počtem nežádoucích účinků. Z důvodu vysoce rizikového profilu pacientů s DM by intenzivní statinová léčba měla být vedena individuálně.
- V současné době zůstávají statiny nejmodernější hypolipidemickou léčbou pro pacienty s DM.
- Ezetimib nebo inhibitor proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) společně se statinem nebo samotný – v případě dokumentované intolerance statinů – dále přispívají ke snížení LDL-C u pacientů s DM, čímž se zlepšují KV výsledné ukazatele a snižuje mortalita z KV příčin.

### Doporučení pro management krevního tlaku u pacientů s diabetem a prediabetem

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
<b>Cíle léčby</b>		
Antihypertenzní léčba je doporučena u pacientů s DM, pokud TK v ordinaci je > 140/90 mm Hg.	I	A
Je doporučeno, aby léčba pacientů s hypertenzí a DM byla individuální. Cílový TK je STK 130 mm Hg a < 130 mm Hg, pokud je tolerován, ale ne < 120 mm Hg. U starších lidí (starších 65 let) je cílový STK v rozmezí 130–139 mm Hg.	I	A
Je doporučeno, aby cílový DTK byl < 80 mm Hg, ale ne < 70 mm Hg.	I	C
STK při léčbě < 130 mm Hg může být zvážen u pacientů s částečně vysokým rizikem cerebrovaskulárních příhod, stejně jako u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody.	IIb	C
<b>Léčba a hodnocení</b>		
Změny životního stylu (redukce hmotnosti při nadváze, fyzická aktivita, restrikce příjmu alkoholu, restrikce příjmu sodíku a zvýšený příjem ovoce [tj. 2–3 porce], zeleniny [tj. 2–3 porce] a nízkotučných mléčných produktů) jsou doporučeny u pacientů s DM a prediabetem s hypertenzí.	I	A
Blokátor RAAS (ACEI nebo ARB) je doporučen v léčbě hypertenze u pacientů s DM, především v přítomnosti mikroalbuminurie, albuminurie, proteinurie nebo hypertrofie LK.	I	A
Je doporučeno, aby léčba byla zahájena kombinací blokátoru RAAS s blokátorem kalciového kanálu nebo thiazidového diuretika.	I	A
U pacientů se zvýšenou glykemií nalačno nebo PGT by blokátory RAAS měly být preferovány před beta-blokátory nebo diuretiky k redukcí rizika nástupu DM.	IIa	A
Měl by být zvážen vliv GLP1-RA a inhibitorů SGLT2 na TK.	IIa	C
Domácí monitorování TK by mělo být zváženo u pacientů s DM užívajících antihypertenzní léčbu, aby bylo ověřeno, zda je jejich TK optimálně kontrolován.	IIa	C
24h ABPM by mělo být zváženo ke stanovení abnormálních 24h vzorců TK a k úpravě antihypertenzní terapie.	IIa	C

ABPM – ambulantní monitorování TK; ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátor receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II; DM – diabetes mellitus; DTK – diastolický krevní tlak; GLP1-RA (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) – agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1; LK – levá komora; PGT – porucha glukózové tolerance; RAAS – systém renin-angiotenzin-aldosteron; SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) – sodíkglukózový kontransportér 2; STK – systolický krevní tlak; TK – krevní tlak.

S DM je spojena řada abnormalit lipidů a apolipoproteinů. Dvěma základními složkami jsou mírné zvýšení triglyceridů a nízká koncentrace cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL-C). Mezi další rysy patří zvýšení lipoproteinů bohatých na triglyceridy, včetně zbytků chylomikronu a lipoproteinů o velmi nízké hustotě, a normální až mírně zvýšené koncentrace cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C), s malými denzními lipoproteinovými částicemi. U dobře kontrolovaného DM1T mají koncentrace HDL-C tendenci být normální (nebo dokonce mírně zvýšené), stejně jako koncentrace triglyceridů v séru.

## 5.4.1 Léčba snižující lipidy

### 5.4.1.1 Statiny

Konzistentní údaje prokázaly účinnost statinů při prevenci KV příhod a snižování úmrtnosti z KV příčin u pacientů s DM obou pohlaví. Metaanalýza zahrnující 18 686 pacientů s DM prokázala, že redukce LDL-C o 1,0 mmol/l (40 mg/dl) dosažená statinem byla spojena s 9% snížením úmrtnosti ze všech příčin a s 21% snížením výskytu závažných kardiovaskulárních příhod. Podobné výsledky byly pozorovány u DM1T i DM2T. U pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) vedla intenzivní léčba statiny ke snížení mortality ze všech příčin a z KV příčin a přispěla ke snížení progresu aterosklerózy. Jak u DM1T, tak u DM2T v mladém věku není dostatek důkazů o tom, kdy zahájit léčbu statiny. Statiny nejsou indikovány v těhotenství a je třeba se jim vyhnout u žen s DM1T nebo DM2T, které plánují těhotenství. Při absenci vaskulárního poškození a zejména mikroalbuminurie se zdá rozumné odložit terapii statiny u asymptomatických pacientů s DM ve věku do 30 let. U pacientů mladších 30 let by měla být léčba statiny řízena případ od případu s přihlédnutím k přítomnosti mikroalbuminurie, poškození cílových orgánů a okolním koncentracím LDL-C.

Statiny jsou bezpečné a obecně dobře tolerované. Nežádoucí účinky, s výjimkou svalových příznaků, jsou vzácné. Ve většině případů myopatie nebo rhabdomyolýzy existují lékové interakce s vyšší než standardní dávkou statinu nebo kombinace s gemfibrozilem. Důkazy naznačují, že většina pacientů (70–90 %), kteří hlásili intoleranci statinů, byli při opětovném vyšetření schopni užívat statiny. Pacienti mohou vyzkoušet stejný statin, pokud nedojde ke zvýšení koncentrace kreatinkinázy. Důkazy naznačují nižší počet nežádoucích účinků nízkých dávek rosuvastatinu a pravastatinu.

Terapie statiny byla spojována s novým nástupem DM: u každého snížení LDL-C o 40 mg/dl (1 mmol/l) statiny je konverze na DM zvýšena o 10 %. Riziko nástupu DM stoupá s věkem a je omezeno na ty, kteří již jsou v riziku rozvoje DM. Přínosy z hlediska snížení počtu KV příhod však výrazně převyšují rizika léčby statiny, což bylo potvrzeno u pacientů s nízkým KV rizikem.

### 5.4.1.2 Ezetimib

K další intenzifikaci snižování LDL-C dochází přidáním ezetimibu ke statinu. Ve studii Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-

-IT) bylo zaznamenáno signifikantní snížení míry výskytu primárních cílových ukazatelů (poměr rizik [HR] 0,85, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,78–0,94) u pacientů po AKS s DM, kteří užívali simvastatin plus ezetimib, se silnějším příznivým účinkem na výsledný parametr než u pacientů bez diabetu. Výsledky v této podskupině byly způsobeny hlavně nižším výskytem IM a ischemické cévní mozkové příhody. Kombinace ezetimibu se statinem by měla být doporučena pacientům s DM s nedávným AKS, zejména pokud samotný statin nestačí ke snížení koncentrací LDL-C na < 1,4 mmol/l (55 mg/dl).

### 5.4.1.3 Proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9

Novým přístupem k terapii snižující lipidy jsou inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9), které snižují LDL-C v bezprecedentní míře. Ve studii Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk (ODYSSEY DM-INSULIN) alirocumab ve srovnání s placebem snížil LDL-C o 50 % u pacientů s DM po 24 týdnech léčby. Ve studii Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) byli pacienti s aterosklerotickým KVO při léčbě statiny náhodně léčeni fixní dávkou evolocumabu nebo placeba. Výsledky ukázaly, že primární složený cílový ukazatel (úmrtí z KV příčin, IM, CMP, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris nebo koronární revaskularizace) byl významně snížen. Podobné výsledky přinesla studie ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab), která randomizovala pacienty s KVO a LDL-C > 1,8 mmol/l (70 mg/dl), navzdory statinům s vysokou intenzitou, k alirocumabu nebo placebu, přičemž titrace dávky aktivního léčiva směřovala k hodnotě LDL-C 0,6–1,3 mmol/l (25–50 mg/dl). Alirocumab významně snížil riziko primárního složeného cílového ukazatele (úmrtí z KV příčin, IM, CMP nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris) ve srovnání s placebem, největší absolutní přínos alirocumabu byl pozorován u pacientů s výchozími koncentracemi LDL-C > 2,6 mmol/l (100 mg/dl). V analýze podskupiny ze studie ODYSSEY OUTCOMES pacienti s DM (n = 5 444) měli dvojnásobek absolutního snížení rizika ve srovnání s jedinci s prediabetem (n = 8 246) a pacienty bez diabetu (n = 5 234) (2,3 oproti 1,2 %). V současné době by tyto výsledky měly být považovány za výzkumné.

### 5.4.1.4 Fibráty

U pacientů s vysokými koncentracemi triglyceridů ( $\geq 2,3$  mmol/l [200 mg/dl]) jsou hlavními cíli poradenství ohledně životního stylu (se zaměřením na snížení hmotnosti a abúzu alkoholu, pokud je to relevantní) a zlepšená kontrola glykemií. Studie Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) a ACCORD ukázaly, že podávání fenofibrátu navíc ke statinům významně snížilo KV příhody, ale pouze u pacientů, kteří měli jak zvýšenou koncentraci triglyceridů, tak snížené koncentrace HDL-C. Gemfibrozil by se neměl využívat pro riziko myopatie. Metaanalýza fibrátových studií ukázala významné snížení nefatálních IM, bez vlivu na úmrtnost. Fibráty mohou být podávány pacientům s DM, kteří jsou intolerantní ke

Doporučení pro léčbu dyslipidemií hypolipidemiky		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
<b>Cíle</b>		
U pacientů s DM2T v mírném KV riziku <sup>c</sup> je doporučen cílový LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl).	I	A
U pacientů s DM2T ve vysokém KV riziku <sup>c</sup> jsou doporučeny cílový LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) a snížení LDL-C o nejméně 50 %.	I	A
U pacientů s DM2T ve velmi vysokém KV <sup>c</sup> riziku jsou doporučeny cílový LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) a snížení LDL-C o nejméně 50 %. <sup>d</sup>	I	B
U pacientů s DM2T je doporučen sekundární cíl hodnota non-HDL-C < 2,2 mmol/l (< 85 mg/dl) u velmi vysoce rizikových pacientů a < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) u vysoce rizikových pacientů. <sup>d</sup>	I	B
<b>Léčba</b>		
Statiny jsou doporučeny jako hypolipidemická terapie první volby u pacientů s DM a vysokým LDL-C, podávání je řízeno na základě KV rizikového profilu pacienta a dle doporučených cílových koncentrací LDL-C (nebo non-HDL-C).	I	A
Pokud není dosaženo cílového LDL-C, je doporučena kombinační terapie s ezetimibem.	I	B
U pacientů s velmi vysokým KV rizikem s perzistujícím velmi vysokým LDL-C navzdory léčbě maximální tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem nebo u pacientů s intolerancí statinu je doporučen inhibitor PCSK9.	I	A
Úprava životního stylu (se zaměřením na redukci hmotnosti, sníženou konzumaci rychle vstřebatelných cukrů a alkoholu) a fibráty by měly být zváženy u pacientů s velmi nízkým HDL-C a vysokou koncentrací triglyceridů.	IIa	B
Intenzivní statinová léčba by měla být zvážena před zahájením kombinační terapie.	IIa	C
Statiny by měly být zváženy u pacientů s DM1T ve vysokém KV riziku <sup>c</sup> bez ohledu na vstupní LDL-C.	IIa	A
Statiny mohou být zváženy u asymptomatických pacientů s DM1T okolo 30 let věku.	IIb	C
Statiny nejsou doporučeny u žen s možností otěhotnění.	III	A

DM – diabetes mellitus; DM1T – diabetes mellitus 1. typu; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; EAS – European Atherosclerosis Society; ESC – European Society of Cardiology; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; KV – kardiovaskulární; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů. <sup>c</sup> Viz tabulku 5. <sup>d</sup> Viz 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias for non-HDL-C and apolipoprotein B targets.

### Mezery v důkazech

- Je třeba stanovit optimální koncentraci LDL-C.
- Účinky fibrátů na KV výsledné ukazatele u pacientů s koncentrací triglyceridů > 2,3 mmol/l jsou nejasné.
- Roli inhibitorů PCSK9 u pacientů s DM je třeba ještě objasnit.

statinům a mají vysoké koncentrace triglyceridů. Pokud triglyceridy nejsou kontrolovány statiny nebo fibráty, mohou se použít vysoké dávky omega-3 mastných kyselin (4 g/den, kyselina eikosapentaenová).

## 5.5 Trombocyty

Bylo popsáno několik abnormalit týkajících se funkce krevních destiček *in vivo* a/nebo *ex vivo* a zvýšené aktivity destiček u pacientů s DM. Hyperglykemie, zánět nízkého stupně a zvýšená oxidace mohou u pacientů s DM přispět k aktivaci destiček *in vivo* a ke změně citlivosti na antitrombotika. U pacientů s DM s dobrou metabolickou kontrolou však byly také popsány abnormality destiček a špatná citlivost na protideštičkové léky.

kého stupně a zvýšená oxidace mohou u pacientů s DM přispět k aktivaci destiček *in vivo* a ke změně citlivosti na antitrombotika. U pacientů s DM s dobrou metabolickou kontrolou však byly také popsány abnormality destiček a špatná citlivost na protideštičkové léky.

### 5.5.1 Kyselina acetylsalicylová

#### 5.5.1.1 Primární prevence

Ačkoli kyselina acetylsalicylová má nepochybné výhody v sekundární prevenci KVO (viz bod 5.5.1.2), v primární prevenci je situace méně jasná.

Nedávno bylo naznačeno, že tělesná hmotnost nebo velikost může snížit citlivost na kyselinu acetylsalicylovou a na clopidogrel, což vyžaduje vyšší denní dávky. Farmakokinetické údaje naznačují nižší stupeň inhibice destiček, zejména u pacientů trpících středně závažnou až závažnou obezitou, přínos zesílených protideštičkových režimů u obézních pacientů s DM musí být teprve stanoven.

#### 5.5.1.2 Sekundární prevence

Nejlepším dostupným důkazem pro kyselinu acetylsalicylovou v sekundární prevenci zůstává ten, který byl projednán v doporučených postupech ESC z roku 2013 pro DM, prediabetes a KVO vypracovaných ve spolupráci s EASD (viz oddíl 6.1).

### Klíčová doporučení

- Pacienti s DM a symptomatickým KVO by neměli být léčeni jinak než pacienti bez DM.
- U pacientů s DM se středním KV rizikem se kyselina acetylsalicylová pro primární prevenci nedoporučuje.
- U pacientů s DM s vysokým/velmi vysokým rizikem může být kyselina acetylsalicylová zvážena v primární prevenci.



Doporučení pro užití protidestičkové léčby v primární prevenci u pacientů s diabetem		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
U pacientů s DM s vysokým či velmi vysokým rizikem lze při primární prevenci zvážit použití <sup>c</sup> kyseliny acetylsalicylové (75–100 mg/den) bez jasných kontraindikací. <sup>d</sup>	IIb	A
U pacientů s DM se středním KV rizikem <sup>c</sup> se kyselina acetylsalicylová pro primární prevenci nedoporučuje.	III	B
Gastroprotektce		
Pokud se používá nízká dávka kyseliny acetylsalicylové, je třeba zvážit podávání inhibitorů protonové pumpy, aby se zabránilo gastrointestinálnímu krvácení.	IIa	A

DM – diabetes mellitus; KV – kardiovaskulární.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů. <sup>c</sup> Viz tabulku 5. <sup>d</sup> Gastrointestinální krvácení, peptické vředy v průběhu předchozích šesti měsíců, aktivní onemocnění jater nebo anamnéza alergie na kyselinu acetylsalicylovou.

### Mezery v důkazech

- Je potřeba více dat ke KV prevenci u DM1T, kde byla *in vivo* popsána aktivace trombocytů.
- Je potřeba stanovit efekt hmotnosti, zejména u mírné až těžké obezity, na odpověď na protidestičkovou léčbu a efektivitu u pacientů s DM a vyzkoušet vysokodávkové strategie.
- Mělo by být prozkoumáno, zda jsou účinky antitrombotické preventivní strategie u prediabetu a DM podobné.

## 5.6 Multifaktoriální přístupy

### Klíčová doporučení

- Kombinovaná redukce HbA<sub>1c</sub>, STK a lipidů snižuje KV události o 75 %.
- Multifaktoriální léčba je stále velmi málo užívaná.

### 5.6.1 Principy multifaktoriální léčby

Pacienti s poruchami glukózy mohou mít prospěch z včasné identifikace a léčby komorbidit a faktorů, které zvyšují KV riziko. Mnoho pacientů však nedosahuje cílů rizikových faktorů v prevenci KVO (tabulka 6).

### Mezery v důkazech

- Optimální strategie pro multifaktoriální léčbu při primární a sekundární intervenci nebyla stanovena.
- Rozdíly mezi pohlavími v multifaktoriální intervenci dosud nebyly hodnoceny.

Tabulka 6 – Souhrn léčebných cílů pro léčbu pacientů s diabetem

Rizikový faktor	Cíl
TK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cílový STK 130 mm Hg pro většinu dospělých, &lt; 130 mm Hg, pokud je tolerován, ale ne &lt; 120 mm Hg.</li> <li>• Méně striktní cíle, STK 130–139 mm Hg u starších pacientů (věk &gt; 65 let)</li> </ul>
Kontrola glykemií: HbA <sub>1c</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cílový HbA<sub>1c</sub> pro většinu dospělých je &lt; 7,0 % (&lt; 53 mmol/mol).</li> <li>• Více striktní cíle pro HbA<sub>1c</sub> &lt; 6,5 % (48 mmol/mol) mohou být zvoleny individuálně, pokud jich může být dosaženo bez signifikantních hypoglykemií nebo jiných nežádoucích účinků léčby.</li> <li>• Méně striktní cíle pro HbA<sub>1c</sub> &lt; 8 % (64 mmol/mol) nebo ≤ 9 % (75 mmol/mol) mohou být adekvátní pro starší pacienty (viz oddíl 6.2.1).</li> </ul>
Lipidový profil: LDL-C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacientů s DM ve velmi vysokém KV riziku,<sup>a</sup> cílový LDL-C na &lt; 1,4 mmol/l (&lt; 55 mg/dl) a snížení LDL-C o nejméně 50 %</li> <li>• U pacientů s DM ve vysokém KV riziku,<sup>a</sup> cílový LDL-C na &lt; 1,8 mmol/l (&lt; 70 mg/dl) a snížení LDL-C o nejméně 50 %</li> <li>• U pacientů s DM a středním KV rizikem,<sup>a</sup> měli bychom dosáhnout cílového LDL-C &lt; 2,6 mmol/l (&lt; 100 mg/dl).</li> </ul>
Inhibice trombocytů	U pacientů s DM ve vysokém/velmi vysokém KV riziku
Kouření	Povinná abstinence
Fyzická aktivita	Střední až intenzivní, ≥ 150 min/týden, kombinovaný aerobní a odporový trénink
Hmotnost	Zaměřte se na stabilizaci hmotnosti u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů s DM na základě kalorické rovnováhy a snižování hmotnosti u subjektů s IGT, abyste zabránili rozvoji DM.
Dietní návyky	U obézních pacientů s DM2T se doporučuje snížení kalorického příjmu pro snížení tělesné hmotnosti; není definováno ideální procento kalorií ze sacharidů, bílkovin a tuků pro všechny nemocné s DM.

DM – diabetes mellitus; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin; IGT – porucha glukózové tolerance; KV – kardiovaskulární; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; STK – systolický krevní tlak; TK – krevní tlak.



## 6 Léčba ischemické choroby srdeční

### Klíčové důkazy

- DM2T a prediabetes jsou u jedinců s AKS a chronickou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) běžné a jsou spojeny s horší prognózou.
- Glykemický profil by měl být systematicky sledován u všech pacientů s ICHS.
- Intenzivní kontrola glykemií může mít více příznivých KV účinků, pokud je zahájena v počátku průběhu DM.
- Empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin redukují KV příhody u pacientů s DM a KVO nebo u těch, kteří jsou ve velmi vysokém/vysokém KV riziku.
- Liraglutid, semaglutid a dulaglutid redukují KV příhody u pacientů s DM a KVO nebo u těch ve velmi vysokém/vysokém KV riziku.
- Intenzivní sekundární prevence je indikována u pacientů s DM a ICHS.
- Protidestičkové léky jsou základním kamenem sekundární KV prevence.
- U vysoce rizikových pacientů s ICHS může přinést užitek kombinace nízkodávkovaného rivaroxabanu a kyseliny acetylsalicylové.
- Kyselina acetylsalicylová plus redukovaná dávka ticagreloru může být zvážena pro pacienty tři roky a méně po IM.
- Antitrombotická terapie po revaskularizaci není rozdílná ve vztahu k přítomnosti DM.
- U pacientů s DM a ICHS s postižením více tepen, vhodnou anatomií věnčitých tepen pro revaskularizaci a nízkou predikovanou chirurgickou mortalitou je CABG superiorní k PCI.

## 6.1 Farmakoterapie

Abnormální glykemie jsou běžné u pacientů s akutní a stabilní ICHS a jsou asociovány se špatnou prognózou. Přibližně 20–30 % pacientů s ICHS má známý DM a až 70 % má nově diagnostikovaný DM nebo PGT při vyšetření orálním glukózovým tolerančním testem (OGTT). Pacienti s ICHS bez známých abnormalit glykemií by měli být vyšetřeni, jak již bylo uvedeno.

Existují důkazy, že zlepšená kontrola glykemie brání nástupu, snižuje progresi a (za některých okolností) může částečně zvrátit markery mikrovaskulárních komplikací u pacientů s DM. V souladu s tím je ve všech doporučených postupech prosazována včasná, účinná a trvalá kontrola glykemie, aby se zmírnila rizika hyperglykemie. Dosažení tohoto cíle bez újmy a ve prospěch KV systému je důležitou výzvou, zejména při výběru léčebných metod snižujících koncentraci glukózy, které jednotlivci vyhovují.

### 6.1.1 Účinky intenzivní kontroly glykemií

#### 6.1.1.1 UKPDS

V UKPDS 5 102 pacientů s nově diagnostikovaným, dosud neléčeným DM bylo náhodně přiřazeno k intenzivní kontrole glukózy sulfonylureou nebo inzulínem nebo k léčbě úpravou diety po dobu mediánu 10,7 roku. Ačkoli bylo jasné snížení mikrovaskulárních komplikací, snížení IM bylo hraniční – 16 % ( $p = 0,052$ ). Ve fázi rozšíření studie zůstávalo snížení rizika IM 15 %, což se stalo vý-

znamným, když se počet případů zvýšil. Příznivé účinky dále přetrvávaly pro jakýkoli cílový ukazatel související s DM, včetně úmrtí z jakékoli příčiny, které bylo sníženo o 13 %. Tato studie byla provedena, když nebyly k dispozici moderní aspekty multifaktoriální léčby (snížování lipidů a TK).

#### 6.1.1.2 ACCORD, ADVANCE a VADT

Tři studie uváděly KV účinky intenzivnější vs. standardní kontroly glukózy u pacientů s DM s vysokým KV rizikem. Zahrnovaly více než 23 000 pacientů léčených po dobu tří až pěti let a nevykazovaly žádný přínos intenzivnější kontroly glukózy pro KVO. ACCORD byl ukončen po průměrném sledování 3,5 roku z důvodu vyšší úmrtnosti v rameni s intenzivní léčbou (14/1 000 vs. 11/1 000 úmrtí pacientů za rok), což bylo výrazné u pacientů s více KV rizikovými faktory a bylo dáno hlavně úmrtností z KV příčin. Další analýza zjistila, že jedinci se špatnou kontrolou glykemie v rámci ramene s intenzivní léčbou stáli za nadměrnou úmrtností z KV příčin.

#### 6.1.1.3 DIGAMI 1 a 2

DIGAMI 1 uvádí, že intenzifikovaná glykemická kontrola založená na inzulínu snížila úmrtnost u pacientů s DM a akutním IM (úmrtnost po 3,4 roku byla 33 % ve skupině s inzulínem oproti 44 % v kontrolní skupině;  $p = 0,011$ ). Účinek zesílené kontroly glykemie přetrvával osm let po randomizaci, což zvyšuje přežití o 2,3 roku. Tyto výsledky se neopakovaly ve studii DIGAMI 2, která byla předčasně zastavena kvůli pomalému náboru pacientů. Podle souhrnných údajů infuze inzulín-glukóza nesnížila mortalitu u akutního IM a DM. Je-li považováno za nutné zlepšit kontrolu glykemie u pacientů s AKS, mělo by se to provést s vědomím rizika hypoglykemie, která je spojena se špatnými výsledky u pacientů s ICHS. Strategie metabolické modulace glukóza-inzulín-draslík pro stabilizaci kardiomyocytů a zlepšení produkce energie, bez ohledu na přítomnost DM, byla testována v několika randomizovaných studiích bez konzistentního účinku na morbiditu nebo mortalitu.

U pacientů podstupujících srdeční chirurgii je třeba zvážit kontrolu glykemií. Z observačních studií u pacientů podstupujících CABG vyplývá, že použití kontinuální inzulínové infuze dosahující středně přísné kontroly glykemie je spojeno s nižší mortalitou a méně závažnými komplikacemi než přísnější nebo mírnější glykemická kontrola. V rameni pacientů podstupujících CABG ve studii Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) byla dlouhodobá léčba inzulínem spojena s více KV příhodami než inzulín senzitivizující léky.

Cílové glykemie pro lidi s ICHS a preferované třídy léčiv pro DM jsou uvedeny v části 5.2 a níže.

### 6.1.2 Léky snižující glykemie: nové důkazy ze studií s KV výslednými parametry

#### 6.1.2.1 Zavedená perorální antidiabetika

KV účinky dlouhodobě zavedených perorálních léků snižujících koncentraci glukózy nebyly hodnoceny ve velkých randomizovaných studiích jako u novějších léků.

**6.1.2.1.1 Metformin.** Ve studii UKPDS 753 pacientů srovnávající konvenční terapii s metforminem metformin snížil IM o 39 %, úmrtí z koronárních příčin o 50 % a CMP o 41 % v mediánu po dobu 10,7 roku u pacientů s nově diagnostikovaným DM2T, s nadváhou a bez předchozího KVO. Metformin také snížil IM a prodloužil přežití, když byla studie prodloužena o dalších osm až deset let intenzifikované terapie, včetně užívání jiných léků. Observační a databázové studie poskytují podpůrné důkazy o tom, že dlouhodobé používání metforminu zlepšuje KV prognózu. Stále nebyly provedeny žádné rozsáhlé randomizované studie, ve kterých by byl sledován vliv metforminu na KV příhody.

**6.1.2.1.2 Sulfonylurea a meglinidy.** Snížení KV rizika pomocí sulfonylurey je účinnější než skromné zásahy do životního stylu, ale je méně účinné než metformin. Sulfonylurea nese riziko hypoglykemie a od 60. let 20. století probíhá diskuse o KV bezpečnosti sulfonylurey. Nicméně studie CAROLINA (CARDiovascular Outcome Study of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes), která srovnávala inhibitor DPP-4 linagliptin vs. derivát sulfonylurey glimepirid, prokázala srovnatelnou KV bezpečnost obou léčiv u pacientů s DM2T po dobu 6,2 roku. Nateglinid nesnížil velké KV příhody v pětileté prospektivní studii Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) I.

**6.1.2.1.3 Inhibitory alfa-glukosidázy.** Akarbóza neovlivnila závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) u pacientů s PGT a KVO během velké pětileté prospektivní studie ACE.

**6.1.2.1.4 Thiazolidindiony.** Studie PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive) s pioglitazonem byla neutrální studie pro svůj primární složený cílový ukazatel (HR 0,90, 95% CI 0,80–1,02;  $p = 0,095$ ). Z tohoto důvodu by vykazované sekundární cílové ukazatele měly být považovány pouze za generování hypotéz. Jednalo se o nominálně významné snížení sekundárního složeného cílového ukazatele o 16 % (HR 0,84, 95% CI 0,72–0,98;  $p = 0,027$ ) a rizika následného IM a opakované CMP o 16 % a 47 %, respektive snížení rizika recidivy CMP u nediabetiků. Výskyt srdečního selhání byl signifikantně vyšší u pioglitazonu než u placeba ve studii PROactive, ale bez zvýšené úmrtnosti. Studie Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) – velké, randomizované, ale nezasklené srovnání pioglitazonu a sulfonylurey jako přídatku k metforminu – bylo kvůli zbytečnosti zastaveno předčasně. Složený cílový ukazatel a jeho komponenty byly podobné ve dvou skupinách. Ve studii IRIS se subjekty s inzulínovou rezistencí bez DM pioglitazon snížil kombinovaný cílový ukazatel opakující se cévní mozkové příhody a IM o 24 % oproti placebu během mediánu sledování 4,8 roku. Po metaanalýze KV příhod s thiazolidindionem rosiglitazonem došlo v roce 2008 ke změně v regulaci pro antidiabetika, po které byl u všech budoucích antidiabetik před obdržáním schválení vyžadován průkaz KV bezpečnosti. To vedlo k nárůstu studií věnujících se KV výsledným parametrům těchto léčebných možností,

většina z nich byla vytvořena k potvrzení non-inferiority experimentální terapie vs. placebo přidané navíc k antihyperglykemické léčbě.

**6.1.2.1.5 Inzulín.** Ve studii ORIGIN bylo 12 537 lidí (průměrný věk 63,5 roku) ve vysokém KV riziku – s hraniční (porušenou) glykemií nalačno, PGT nebo DM – randomizováno k dlouhodobě působící inzulínu glargin (cílová glykemie 5,3 mmol/l [ $\leq 95$  mg/dl]) nebo standardní péči. Po dobu průměrného sledování 6,2 roku byly v obou skupinách počty KV příhod stejné. Ve studii DEVOTE dvojité zaslepené srovnání velmi dlouhodobě působícího degludeku podávaného jednou denně ( $n = 3\,818$ ) s inzulínem glargin U100 ( $n = 3\,819$ ) po dobu 1,8 roku u pacientů s DM ve vysokém KV riziku nepotvrdilo signifikantní rozdíly v MACE (složené z úmrtí z KV příčin, nefatálního IM nebo fatálního CMP). Signifikantní snížení četnosti hypoglykemií bylo pozorováno v rameni degludeku.

### 6.1.2.2 Nová perorální antidiabetika

**6.1.2.2.1 Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4.** Dosud bylo hlášeno pět velkých prospektivních studií s populacemi s DM2T s různým KV rizikem (tabulka 7), které hodnotily KV účinky inhibitorů DPP-4: saxagliptin (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 [SAVOR-TIMI 53]), alogliptin (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care [EXAMINE]), sitagliptin (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin [TECOS]) a linagliptin (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [CARMELINA] a CAROLINA). Čtyři z těchto studií potvrdily statistickou nevýhodnost oproti placebu (které zahrnovaly alternativní léky snižující koncentraci glukózy k dosažení glykemické rovnováhy) pro zkoumaný primární složený KV výsledný parametr. Žádný z inhibitorů DPP-4 však nebyl spojen s významnými KV přínosy v jejich zkušebních populacích, které zahrnovaly pacienty s dlouhou anamnézou DM a KVO nebo sdružené rizikové faktory KVO. Ve studii SAVOR-TIMI 53 byl saxagliptin spojen se zvýšeným rizikem hospitalizace pro srdeční selhání, ve srovnání s numerickým, nevýznamným zvýšením s alogliptinem v EXAMINE, a žádným signálem srdečního selhání se sitagliptinem v TECOS a linagliptinem v CARMELINA. Analýzy podskupiny SAVOR-TIMI 53 naznačují, že vysoká výchozí hodnota NT-proBNP, již existující srdeční selhání nebo chronické onemocnění ledvin představovaly větší riziko hospitalizace pro srdeční selhání u subjektů léčených saxagliptinem. Pouze studie CAROLINA srovnávala linagliptin vs. glimepirid jako aktivní komparátor a prokázala srovnatelnou KV bezpečnost obou léčiv.

**6.1.2.2.2 Agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1.** Sedm studií s KV výslednými parametry zkoumalo účinky GLP1-RA na KV příhody u pacientů s DM a vysokým KV rizikem. Ve studii Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA), lixisenatid 10 nebo 20  $\mu\text{g}$  jednou denně byl noninferiorní k placebu, ale neovlivnil signifikantně čtyřbodovou MACE (třibodovou MACE plus hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris) u pacientů s DM po AKS. Ve studii Exenatide Study of Cardio-

Tabulka 7 – Charakteristiky pacientů studií zaměřených na kardiovaskulární bezpečnost léků snižujících glykémii

Studie	Inhibitory SGLT2				GLP1-RA				Inhibitory DPP-4							
	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	CREDENCE	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	Harmony Outcomes	REWIND	PIONEER 6	SAVOR-TIMI 53	EXAMINE	TECOS	CARMELINA	CAROLINA
Vstupně	Empagliflozin vs. placebo	Canagliflozin vs. placebo	Dapagliflozin vs. placebo	Canagliflozin vs. placebo	Lixisenatid vs. placebo	Liraglutid vs. placebo	Semaglutid vs. placebo	Exenatid vs. placebo	Albiglutid vs. placebo	Dulaglutid vs. placebo	Perorální semaglutid vs. placebo	Saxagliptin vs. placebo	Alogliptin vs. placebo	Sitagliptin vs. placebo	Linagliptin vs. placebo	Linagliptin vs. glimepirid
N	7 020	10 142	17 160	4 401	6 068	9 340	3 297	14 752	9 463	9 901	3 182	16 492	5 400	14 671	6 979	6 033
Věk (roky)	63	63	63	63	60	64	64	62	64	66	66	65	61	66	65	64
DM (roky)	57 % > 10	13,5	11,8	15,8	9,3	12,	13,9	12,0	14,1	10,5	14,9	10	7,2	9,4	14,7	6,2
Index tělesné hmotnosti (kg/m²)	30,6	32,0	32,1	31,3	30,1	32,5	32,8	31,8	32	32,3	32,3	31	29	30	31,3	30,1
Inzulín (%)	48	50	~40	65	39	44	58	46	60	24	61	41	30	23	58	0
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,1	8,2	8,3	8,3	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,2	8,2	8,0	8,0	7,3	7,9	7,2
Předchozí KVO (%)	99	65	40	50,4	100	~81	~83	73	100	31	35	78	100	100	57	42
KV riziková kritéria pro zařazení	IM, ICHS, KVO nebo PVD	IM, ICHS, KVO nebo PVD	KVO nebo nejmeně jeden KV RF	CKD	AKS < 180 dní	Věk ≥ 50 let a KVO* nebo věk ≥ 60 let a nejmeně jeden KV RF	Věk ≥ 50 let a KVO* nebo věk ≥ 60 let a nejmeně jeden KV RF	ICHS, KVO nebo PVD	IM, ICHS, KVO nebo PVD	Věk ≥ 50 let a KVO nebo KV rizikové faktory	Věk ≥ 50 let a KVO, CKD nebo věk ≥ 60 let a KV rizikové faktory	Věk ≥ 40 let a KVO (ICHS, KVO nebo PVD) nebo věk ≥ 55 let a nejmeně jeden KV rizikový faktor	AKS < 90 dní	ICHS, KVO nebo PVD	KVO a/nebo CKD	KVO nebo průkaz orgánového poškození nebo věk ≥ 70 let a nejmeně dva KV rizikové faktory
Hypertenze (%)	94	89	89	96,8	76	92	92	90	86	93	94	81	83	86	95	90
Sledování (roky)	3,1	2,4	4,5	2,6	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3	2,1	1,5	2,8	2,2	6,3

AKS – akutní koronární syndrom; CANVAS – Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; CARMELINA – Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; CAROLINA – Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes; CKD – chronické onemocnění ledvin > 3. stadia; CREDENCE – Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial; DECLARE-TIMI 58 – Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 trial; DM – diabetes mellitus; DPP-4 – dipeptidylpeptidáza-4; ELIXA – Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome; EMPA-REG OUTCOME – Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose; EXAMINE – Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care; EXSCEL – Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering; GLP1-RA (glukagon-like peptide-1 receptor agonist) – agonista receptoru pro glukagonu podobný peptid 1; Harmony Outcomes – Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease; HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin; ICHS – ischemická choroba srdce; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; LEADER – Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results; PIONEER 6 – A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes; PVD (peripheral vascular disease) – onemocnění periferních tepen; REWIND – Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes; RF – rizikový faktor; SAVOR-TIMI 53 – Saxaglutiptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 53; SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) – sodíkglukózový kontrasportér 2; SUSTAIN-6 – Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes; TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin.

\* KVO ve studích LEADER a SUSTAIN-6 zahrnovala ICHS, KVO, PVD a střední selhání.

vascular Event Lowering (EXSCEL) populace diabetiků, ve které 73 % prodělalo KV příhodu, exenatid 2 mg jednou týdně ukázal noninferioritu ve srovnání s placebem a numerickou, ale nesignifikantní 14% redukcí primární tříbodové MACE. Analýza podle léčebného záměru odhalila významné snížení úmrtí ze všech příčin pomocí exenatidu o 14 % ( $p = 0,016$ ), ale tento výsledek musí být považován za výzkumný s ohledem na hierarchické statistické testování. V podskupině se známým KVO ale ti, kteří byli léčeni exenatidem, vykazovali 10% snížení relativního rizika pro MACE (HR 0,90, 95% CI 0,816–0,999; nominální  $p = 0,047$ ).

Ve studii LEADER 9 340 pacientů s DM s vysokým KV rizikem (81 % s předchozím KVO) bylo randomizováno k užívání liraglutidu 0,6–1,8 mg jednou denně vs. placebo jako přídatku k jiným lékům snižujícím koncentraci glukózy. Všichni pacienti měli dlouhou anamnézu DM a KV rizikových faktorů, které byly dobře kontrolovány. Po sledování 3,1 roku liraglutid významně snížil tříbodový primární složený cílový ukazatel (úmrtí z KV příčin, nefatální IM nebo nefatální CMP) o 13 %. Kromě toho liraglutid významně snížil úmrtnost z KV příčin a celkovou úmrtnost na 22 % a 15 %, a vedl k nevýznamnému numerickému snížení nefatálního infarktu myokardu a nefatální CMP. Předem stanovené sekundární analýzy ukázaly nižší rychlost vývoje a progresi chronického onemocnění ledvin s liraglutidem ve srovnání s placebem. Studie Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) byla studie předběžného schválení fáze III, ve které byla menší populace 3 297 pacientů s DM a vysokým KV rizikem (73 % s KVO) randomizována k léčbě semaglutidem 0,5–1,0 mg jednou týdně vs. placebo. Po 2,1 roku semaglutid významně snížil tříbodovou MACE o 26 %, což je účinek způsobený hlavně 39% významným snížením nefatální CMP. Navíc semaglutid vedl k nevýznamné numerické redukci nefatálních IM. Semaglutid také snížil sekundární cílový ukazatel nové nebo zhoršující se nefropatie. Studie Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER)-6, také studie předběžného schválení fáze III s KV výslednými parametry, zkoumala účinek perorálního semaglutidu jednou denně (cílová dávka 14 mg) vs. placebo na KV výsledné ukazatele u pacientů s DM2T a vysokým KV rizikem. Noninferiorita pro KV bezpečnost perorálního semaglutidu byla potvrzena s HR 0,79 ( $p < 0,001$ ) ve prospěch perorálního semaglutidu ve srovnání s placebem během mediánu sledování 16 měsíců. Kromě toho semaglutid významně snížil riziko úmrtí z KV příčin (15 [0,9 %] příhod s perorálním semaglutidem vs. 30 [1,9 %] příhod s placebem, HR 0,49,  $p = 0,03$ ) a úmrtí ze všech příčin (23 [1,4 %] příhod se semaglutidem vs. 45 [2,8 %] příhod s placebem, HR 0,51,  $p = 0,008$ ). Nicméně i když jsou absolutní čísla nízká, došlo k významnému nárůstu komplikací retinopatie, včetně krvácení do sklivce, slepoty nebo požadavku na intravitreální agens nebo fotokoagulaci, jejichž důsledky vyžadují další studii. Ve studii Albiglutide and CV outcomes in patients with type 2 DM and CVD (Harmony Outcomes) albiglutid jednou týdně, již nedostupný GLP1-RA, který už byl na trhu, vedl k významnému 22% snížení tříbodové MACE ve srovnání s placebem u pacientů s DM a manifestním KVO. Kromě toho albiglutid významně snížil IM o 25 %. Nedávná metaanalýza pěti

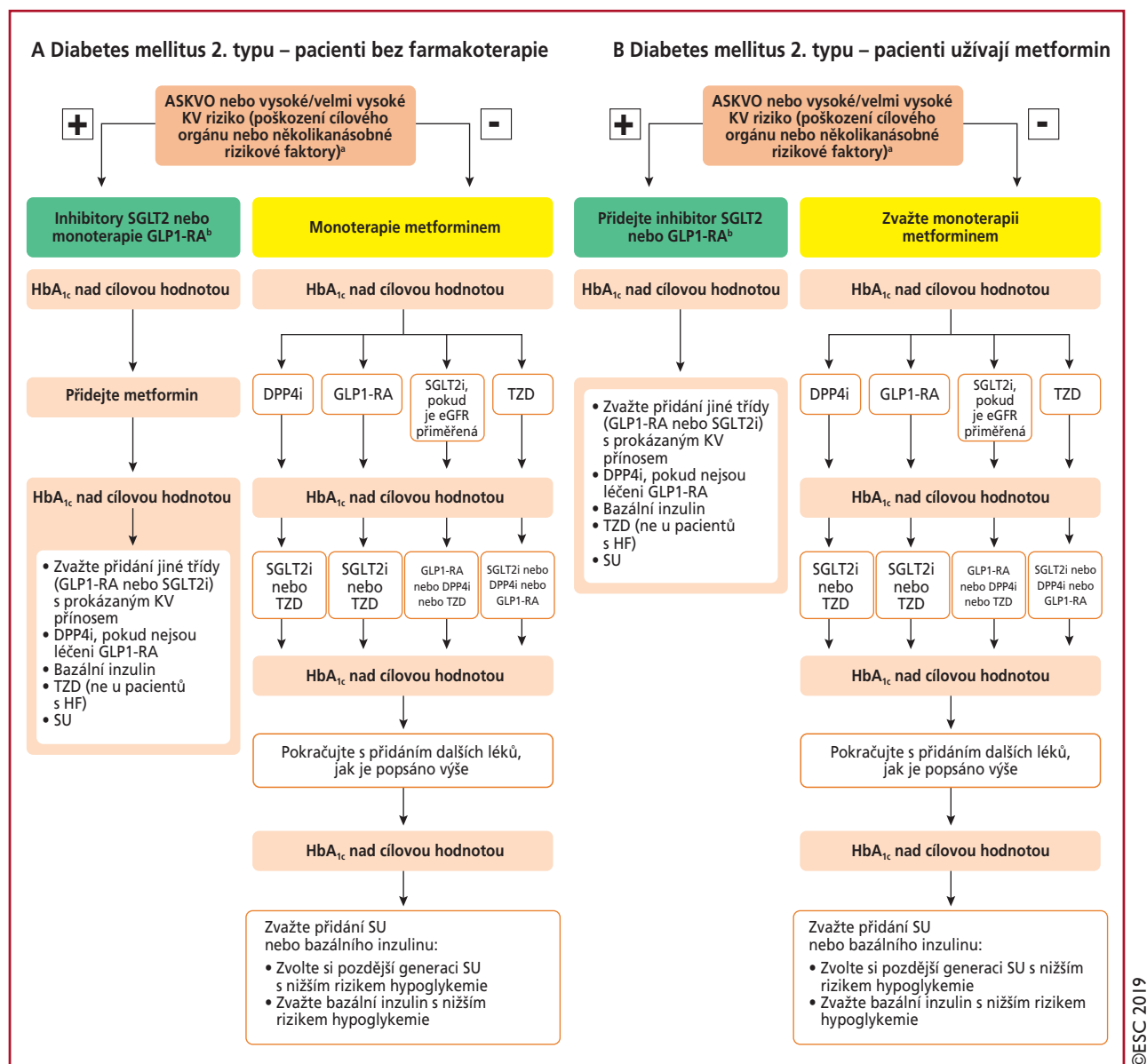
z těchto pokusů naznačuje, že GLP-RA redukuje tříbodovou MACE o 12 % (HR 0,88, 95% CI 0,84–0,94;  $p < 0,001$ ). Studie Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) hodnotila účinek subkutánního dulaglutidu jednou týdně (1,5 mg) vs. placebo na tříbodovou MACE u 9 901 jedinců s DM2T, kteří měli buď předchozí KV příhodu, nebo KV rizikové faktory. Během mediánu sledování po dobu 5,4 roku byl zaznamenán primární složený výsledný parametr u 594 (12,0 %) účastníků ve skupině s dulaglutidem a u 663 (13,4 %) účastníků ve skupině s placebem (HR 0,88, 95% CI 0,79–0,99;  $p = 0,026$ ).

Ačkoli mechanismy, kterými některé z těchto GLP-RA snižovaly KV výsledné parametry, nebyly stanoveny, jejich dlouhý poločas může přispět k jejich KV přínosům. Kromě toho GLP1-RA zlepšují několik KV parametrů, včetně malého snížení STK a úbytku hmotnosti, a mají přímé vaskulární a srdeční účinky, které mohou přispět k výsledkům. Postupná divergence křivek příhod ve studiích naznačuje, že KV přínos je zprostředkován snížením příhod souvisejících s aterosklerózou.

#### 6.1.2.2.3 Inhibitory sodíkglukózového kotransportéru

2. Byly publikovány čtyři studie s KV výslednými parametry s inhibitory SGLT2 (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose [EMPA-REG OUTCOME], Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study [CANVAS] Program, Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis In Myocardial Infarction [DECLARE-TIMI 58] a Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation [CRENCE] trial). Ve studii EMPA-REG OUTCOME 7 020 pacientů s DM s dlouhým trváním (57 % déle než deset let) a s KVO bylo randomizováno k užívání empagliflozinu v dávce 10 nebo 25 mg jednou denně nebo k užívání placebo, pacienti byli sledováni průměrně 3,1 roku. Populace pacientů byla dobře léčena s dobrým managementem rizikových faktorů (průměr TK 135/77 mm Hg a průměr LDL-C 2,2 mmol/l). Empagliflozin ve srovnání s placebem významně snížil riziko tříbodového složeného primárního výsledného parametru (úmrtí z KV příčin, nefatální IM nebo nefatální CMP) o 14 %. Toto snížení bylo způsobeno hlavně velmi významným 38% snížením úmrtí z KV příčin ( $p < 0,0001$ ), přičemž separace ramen empagliflozinu a placebo byla patrná již po dvou měsících studie. Došlo k nevýznamnému 13% snížení nefatálních IM ( $p = 0,30$ ) a nevýznamnému 24% zvýšenému riziku nefatální CMP. V sekundární analýze byl empagliflozin spojen s 35% snížením hospitalizace pro srdeční selhání ( $p < 0,002$ ), se separací skupin empagliflozinu a placebo patrnou téměř okamžitě po zahájení léčby, což svědčí o velmi časném účinku na riziko srdečního selhání. Empagliflozin také snížil celkovou úmrtnost o 32 % ( $p < 0,0001$ ), což je velmi významný účinek a promítlo se to do „number needed to treat“ 39 po dobu tří let, aby se zabránilo jednomu úmrtí. Tato zjištění byla konzistentní ve všech podskupinách. Další analýzy z EMPA-REG OUTCOME odhalily, že KV přínos byl dosažen u nemocných se srdečním selháním či bez srdečního selhání na začátku studie, přičemž pacienti bez srdečního selhání na začátku studie představovali přibližně 10 % kohorty studie.





**Obr. 2 – Léčebný algoritmus pro pacienty s diabetem 2. typu a aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a vysoké/velmi vysoké kardiovaskulární riziko. Léčebné algoritmy pro pacienty s diabetem (A) dosud bez farmakoterapie a (B) léčené metforminem.** ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; DM – diabetes mellitus; DPP4i (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor) – inhibitory dipeptidylpeptidázy-4; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GLP1-RA (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) – agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1; HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin; HF (heart failure) – srdeční selhání; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; SGLT2i (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) – inhibitory sodíkoglukózoového kotransportéru 2; SU – deriváty sulfonylurey; TZD – thiazolidindion. <sup>a</sup> Viz tabulku 5. <sup>b</sup> Používat léky s prokázaným přínosem pro léčbu KVO.

Program CANVAS integroval data ze dvou randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) (CANVAS a CANVAS-R), ve kterých bylo 10 142 pacientů s DM, s vysokým KV rizikem randomizováno k užívání 100 mg až 300 mg canagliflozinu denně a k užívání placeba. Po 3,1 roku canagliflozin významně snížil složenou tříbodovou MACE o 14 % ( $p = 0,02$ ), ale významně nezměnil mortalitu z KV příčin ani celkovou mortalitu. Podobně jako ve studii EMPA-REG OUTCOME canagliflozin významně snížil hospitalizace pro srdeční selhání. Canagliflozin však vedl k nevysvětlitelnému zvýšenému výskytu zlomenin a amputací

dolních končetin (i když nízkých čísel), což nebylo zjištěno v nedávné velké kohortové studii.

Studie DECLARE-TIMI 58 zkoumala účinek 10 mg dapagliflozinu jednou denně vs. placebo u 17 160 pacientů s DM a KVO nebo více KV rizikovými faktory, mezi nimi bylo 10 186 bez aterosklerotického KVO. Po mediánu sledování 4,2 roku splnil dapagliflozin předem stanovené kritérium noninferiority pro složenou tříbodovou MACE ve srovnání s placebem. Ve dvou primárních analýzách účinnosti dapagliflozin signifikantně nesnížil MACE, ale měl za následek nižší míru kombinovaného cílového uka-



zatele složeného z úmrtí z KV příčin nebo hospitalizací pro srdeční selhání (4,9 oproti 5,8 %; HR 0,83, 95% CI 0,73–0,95;  $p = 0,005$ ). Důvodem byla nižší míra hospitalizací pro srdeční selhání (HR 0,73, 95% CI 0,61–0,88), ale žádný rozdíl mezi skupinami v úmrtí z KV příčin (HR 0,98, 95% CI 0,82–1,17). Přínos dapagliflozinu s ohledem na úmrtí z KV příčin nebo na hospitalizace pro srdeční selhání byl podobný v podskupině s KVO i u jedinců s více rizikovými faktory. Metaanalýza tří studií naznačila konzistentní přínosy při snižování hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí z KV příčin, jakož i progresi onemocnění ledvin, bez ohledu na existující aterosklerotické KVO nebo historii srdečního selhání, zatímco snížení MACE bylo pouze zjevné u pacientů s prokázaným KVO. Studie CREDENCE randomizovala 4 401 pacientů s DM2T a chronickým onemocněním ledvin s albuminurií (eGFR 30 až < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) k užívání canagliflozinu nebo placeba a prokázala relativní snížení primárního renálního výsledného parametru o 30 % canagliflozinem po mediánu následného sledování 2,6 roku. Kromě toho canagliflozin významně snížil předem stanovené sekundární KV výsledné parametry třibodového MACE (HR 0,80, 95% CI 0,67–0,95;  $p = 0,01$ ) a hospitalizaci pro srdeční selhání (HR 0,61, 95% CI 0,47–0,80;  $p < 0,001$ ) ve srovnání s placebem u této skupiny pacientů s velmi vysokým KV rizikem (viz bod 10).

KV přínosy inhibitorů SGLT2 většinou nesouvisejí s rozsahem snižování glukózy a vyskytují se příliš brzy na to, aby byly výsledkem redukce hmotnosti. Rychlé oddělení placeba a aktivních ramen ve čtyřech studiích, pokud jde o snížení hospitalizací pro srdeční selhání, naznačuje, že příznivé účinky dosažené v těchto studiích jsou s větší pravděpodobností výsledkem snížení příhod souvisejících se srdečním selháním. Mohly by zahrnovat účinky na hemodynamické parametry, jako jsou snížený plazmatický volum, přímé účinky na srdeční metabolismus a funkci nebo jiné KV účinky.

### 6.1.2.3 Důsledky nedávných studií s kardiovaskulárními výslednými parametry

Poprvé v historii DM máme údaje z několika KV studií, které ukazují na KV přínos užívání léků snižujících glukózu u pacientů s KVO nebo s velmi vysokým/vysokým KV rizikem. Výsledky získané z těchto studií s použitím GLP1-RA (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND a PIONEER 6) a inhibitorů SGLT2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 a CREDENCE) silně naznačují, že tato léčiva by měla být doporučována u pacientů s DM2T s převládajícím KVO nebo s velmi vysokým/vysokým KV rizikem, jako jsou pacienti s poškozením cílových orgánů nebo s několika KV rizikovými faktory (viz tabulku 5), ať už se jedná o dosud neléčené, nebo již léčené metforminem. Kromě toho je liraglutid doporučen u pacientů s převládajícím KVO nebo velmi vysokým/vysokým KV rizikem a na základě rizika úmrtnosti, které je vidět u studií LEADER a EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin se doporučuje u pacientů s převládajícím KVO, aby se snížilo riziko úmrtí. Doporučení pro empagliflozin je podpořeno nedávnou metaanalýzou, která zjistila vysokou heterogenitu mezi KV studiemi při snižování úmrtnosti.

Přínosy, které lze pozorovat u GLP1-RA, jsou s největší pravděpodobností odvozeny prostřednictvím snížení událostí souvisejících s aterosklerózou, zatímco inhibitory SGLT2 zřejmě snižují cílové ukazatele související se srdečním selháním. Inhibitory SGLT2 jsou tedy potenciálně zvláště výhodné u pacientů, kteří vykazují vysoké riziko srdečního selhání. U subjektů s nově diagnostikovaným DM2T bez KVO a se středním rizikem výsledky UKPDS naznačují příznivý účinek metforminu v primární prevenci. Ačkoli důkazy pro monoterapii metforminem z UKPDS nejsou tak silné jako u nových

#### Doporučení pro léčbu snižující glykemii u pacientů s diabetem

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
<b>Inhibitory SGLT2</b>		
Empagliflozin, canagliflozin nebo dapagliflozin se doporučují u pacientů s DM2T a KVO nebo s velmi vysokým/vysokým KV rizikem <sup>c</sup> ke snížení výskytu KV příhod.	I	A
Empagliflozin se doporučuje pacientům s DM2T a KVO ke snížení rizika úmrtí.	I	B
<b>GLP-1 RA</b>		
Liraglutid, semaglutid nebo dulaglutid se doporučují u pacientů s DM2T a KVO nebo s velmi vysokým/vysokým KV rizikem <sup>c</sup> ke snížení výskytu KV příhod.	I	A
Liraglutid se doporučuje u pacientů s DM2T a KVO nebo s velmi vysokým/vysokým KV rizikem <sup>c</sup> ke snížení rizika úmrtí.	I	B
<b>Biguanidy</b>		
Metformin by měl být zvažován u pacientů s nadváhou s DM2T bez KVO a se středním KV rizikem.	IIa	C
<b>Inzulín</b>		
U pacientů s AKS se signifikantní hyperglykemií (> 10 mmol/l nebo > 180 mg/dl) by měla být zvažována kontrola glykemie na základě inzulínu, přičemž cíl by měl být upraven podle komorbidit.	IIa	C
<b>Thiazolidindiony</b>		
Thiazolidindiony nejsou doporučeny u pacientů se srdečním selháním.	III	A
<b>Inhibitory DPP-4</b>		
Saxagliptin není doporučen u pacientů s DM2T a ve vysokém riziku srdečního selhání.	III	B

AKS – akutní koronární syndrom; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; DPP-4 – dipeptidylpeptidáza-4; GLP1-RA (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) – agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů. <sup>c</sup> Viz tabulku 5.

léků testovaných v nedávných studiích s KV výslednými parametry, je podporován rozsáhlými pozorováními z každodenní klinické praxe. V nedávných studiích s KV výslednými parametry většina pacientů dostávala metformin před a současně s testovaným novějším lékem. Protože však byl metformin podobně přítomen ve skupině aktivní a placebo, není pravděpodobné, že by vysvětlil příznivé účinky testovaných novějších léků. Výběr léčiva pro snížení výskytu KV příhod u pacientů s DM2T by tedy měl být přednostně založen na přítomnosti KVO a KV rizika (obr. 2).

### 6.1.3 Specifická kardiovaskulární léčba

#### 6.1.3.1 Beta-blokátory

U chronických koronárních syndromů jsou beta-blokátory účinné při redukci námažové anginy pectoris i asymptomatických ischemických epizod, zatímco zlepšují výkonnost.

Oproti tomu výhoda dlouhodobého podávání perorálních beta-blokátorů ve fázi po IM je prokázána u pacientů se srdečním selháním a ejekční frakcí LK (EF LK) < 40 %, jak je uvedeno v bodě 7.4.2.

Carvedilol a nebivolol mohou být preferovány kvůli jejich schopnosti zlepšit citlivost na inzulín, bez negativních účinků na kontrolu glykemie.

#### 6.1.3.2 Blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron

Léčba ACEI se doporučuje k prevenci závažných KV příhod a srdečního selhání u všech pacientů s chronickým nebo akutním koronárním syndromem a systolickou dysfunkcí LK na základě randomizovaných studií. ARB by měl být podáván pacientům netolerujícím ACEI. Nakonec se doporučují antagonisté mineralokortikoidního receptoru (MRA) u pacientů se systolickou dysfunkcí LK nebo srdečním selháním po IM.

#### 6.1.3.3 Hypolipidemická léčba

Podrobnosti o lécích snižujících lipidy jsou uvedeny v části 5.4.1.

#### 6.1.3.4 Nitráty a blokátory kalciových kanálů

Pro zmírnění symptomů anginy pectoris jsou indikovány nitráty (s výhodou krátkodobě působící) a blokátory kalciových kanálů.

#### 6.1.3.5 Jiné léky

Ranolazin je selektivní inhibitor pozdního sodíkového kanálu, který je účinný při léčbě chronické anginy pectoris. Když byl ranolazin přidán k jednomu nebo více antianginózním lékům u pacientů s DM, snížil počet ischemických epizod a použití nitrátů ve srovnání s placebem. Ranolazin má také metabolické účinky a může snižovat hodnoty HbA<sub>1c</sub> u pacientů s DM. Trimetazidin je antiischemický metabolický modulátor, který zlepšuje kontrolu glukózy a srdeční funkce u pacientů s DM a také myokardiální ischemii vyvolanou námahou u pacientů s chronickým koronárním syndromem. Lék byl přezkoumán Evropskou lékovou agenturou v roce 2012 a je kontraindikován u pacientů s Parkinsonovou chorobou a s poruchami pohybového aparátu. Ivabradin

inhibuje If kanály – primární modulátor spontánní diastolické depolarizace v sinusovém uzlu – což má za následek snížení srdeční frekvence a antianginózní účinky. Tyto léky by měly být považovány za léčbu druhé linie.

#### 6.1.3.6 Protidestičkové a antitrombotické léky

V současné době neexistuje žádný důkaz, který by podporoval různé protidestičkové strategie u pacientů s akutním nebo chronickým koronárním syndromem s DM vs. bez DM (viz také bod 5.5).

**6.1.3.6.1 Kyselina acetylsalicylová.** Při sekundární prevenci zůstává doporučeným lékem u pacientů s DM nízká dávka (75–160 mg) kyseliny acetylsalicylové, samotné nebo v kombinaci (viz bod 6.1.3.6.2 níže).

**6.1.3.6.2 Blokátory receptoru P2Y<sub>12</sub>.** Clopidogrel poskytuje alternativu pacientům intolerantním ke kyselině acetylsalicylové a je kombinován s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové jako duální protidestičková léčba (DAPT) (clopidogrel 75 mg jednou denně a kyselina acetylsalicylová 75–160 mg jednou denně) u pacientů s AKS a pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI), s nezměněnými důkazy od doporučení z roku 2013. U pacientů s AKS byla DAPT s prasugrelem nebo ticagrelorem v pozadí nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové lepší než DAPT s clopidogrelem v podskupině DM, přičemž výhoda byla podobná jako u populace bez DM. Pacienti s DM měli tendenci k většímu snížení ischemických příhod u prasugrelu než clopidogrelu.

**6.1.3.6.3 Nová perorální antikoagulancia.** Ve studii Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-TIMI 51 (ATLAS-ACS-TIMI 51) u pacientů s nedávným AKS (32 % DM), nízká dávka blokátoru aktivovaného faktoru Xa rivaroxabanu (2,5 mg dvakrát denně) přidaná k DAPT významně snížila úmrtí z KV příčin, IM nebo CMP ve srovnání s placebem (9,1 vs. 10,7 %; HR 0,84, 95% CI 0,72–0,97;  $p = 0,02$ ). Tento přínos byl spojen se signifikantním zvýšením významných krvácení, krvácení bez souvislosti s CABG (1,8 vs. 0,6 %) a intrakraniálního krvácení (0,4 vs. 0,2 %) v rameni rivaroxabanu, bez rozdílu ve fatálním krvácení. Studie Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) hodnotila 27 395 pacientů se stabilním aterosklerotickým onemocněním a ukázala, že nízká dávka kyseliny acetylsalicylové (100 mg jednou denně) v kombinaci s nízkou dávkou rivaroxabanu (2,5 mg dvakrát denně) byla lepší v prevenci IM, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z KV příčin (4,1 vs. 5,4 %, HR 0,76, 95% CI 0,6–0,86;  $p < 0,001$ ). Počet velkých krvácení, ale nikoli fatálních nebo intrakraniálních krvácení byl zvýšen (HR 1,7, 95% CI 1,7–2,05;  $p < 0,001$ ). Čistý klinický přínos favorizoval kombinaci (HR 0,80, 95% CI 0,70–0,91;  $p < 0,001$  vs. kyselina acetylsalicylová samotná). Přibližně 38 % celkové populace COMPASS mělo DM a poměrný poměr benefit-riziko kombinace kyseliny acetylsalicylové a rivaroxabanu oproti samotné kyselině acetylsalicylové byl podobný v obou populacích.

Doporučení pro léčbu pacientů s diabetem a akutním nebo chronickým koronárním syndromem		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
ACEI nebo ARB jsou indikovány u pacientů s DM a ICHS k redukci rizika KV příhod.	I	A
Terapie statiny je doporučena u pacientů s DM a ICHS k redukci rizika KV příhod.	I	A
Kyselina acetylsalicylová v dávce 75–160 mg/den je doporučena jako sekundární prevence u pacientů s DM.	I	A
Léčba blokátory receptoru P2Y <sub>12</sub> , ticagrelor nebo prasugrel je doporučena u pacientů s DM a AKS po dobu jednoho roku společně s kyselinou acetylsalicylovou a u těch, kteří podstoupili PCI nebo CABG.	I	A
Konkomitantní užití inhibitorů protonové pumpy je doporučeno u pacientů užívajících DAPT nebo monoterapii perorálními antikoagulanty, kteří jsou ve vysokém riziku krvácení do GIT.	I	A
Clopidogrel je doporučen jako alternativa protidestičkové léčby v případě intolerance kyseliny acetylsalicylové.	I	B
Prodloužení DAPT nad 12 měsíců <sup>c</sup> by mělo být zváženo až do doby tří let u pacientů s DM, kteří tolerují DAPT bez významného krvácení.	IIa	A
Přidání druhého antitrombotického léčiva navíc ke kyselině acetylsalicylové dlouhodobě by mělo být zváženo u pacientů bez vysokého rizika krvácení. <sup>d</sup>	IIa	A
Beta-blokátory mohou být zváženy u pacientů s DM a ICHS.	IIb	B

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; AKS – akutní koronární syndrom; CABG – aortokoronární syndrom; DAPT – duální protidestičková léčba; DM – diabetes mellitus; GI – gastrointestinální; GIT – gastrointestinální trakt; ICHS – ischemická choroba srdeční; KV – kardiovaskulární; PCI – perkutánní koronární intervence.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů. <sup>c</sup> Plná dávka clopidogrelu nebo snížená dávka ticagreloru (60 mg 2x denně). <sup>d</sup> Vysoké riziko krvácení je definováno jako anamnéza intracerebrální hemoragie nebo ischemické cévní mozkové příhody, anamnéza jiné intrakraniální patologie, recentního krvácení do gastrointestinálního traktu nebo anémie v důsledku ztrát do gastrointestinálního traktu nebo jiné patologie gastrointestinálního traktu spojené s vyšším rizikem krvácení, selhání jater, hemoragické diatézy nebo koagulopatie, velmi vysokého věku nebo fragility nebo renálního selhání vyžadujícího dialýzu nebo eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## 6.2 Revaskularizace

Anatomický vzorec ICHS u pacientů s DM ovlivňuje prognózu a odpověď na revaskularizaci. Angiografické studie ukázaly, že u pacientů s DM je více pravděpodobné postižení levé věnčité tepny a postižení více tepen a toto postižení věnčitých tepen je častěji difúzní a ovlivňuje malé tepny. Navíc DM často přináší komorbidity, jako jsou chronické onemocnění ledvin, postižení mozkových tepen a ischemická choroba dolních končetin (ICHDK), které negativně ovlivňují výsledky koronární revaskularizace.

### 6.2.1 PCI vs. CABG

DM by měl být považován za samostatnou entitu nemoci, která je rozhodující pro výběr revaskularizačních strategií myokardu u postižení více tepen. Pokud jde o lékové stenty (DES) novější generace, metaanalýza randomizovaných studií zahrnující 8 095 pacientů s DM vykazala významné snížení IM, trombózy stentu a MACE u pacientů přidělených stentům nové generace ve srovnání s těmi, kteří dostávali první generaci DES. Avšak v podskupině pacientů s DM (n = 363) zařazených do studie Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease (BEST) byl počet primárních cílových ukazatelů ve formě IM nebo revaskularizace cílové cévy (TVR) po dvou letech ve větvi s PCI významně vyšší než u CABG (19,2 vs. 9,1 %; p = 0,007).

Nejlépeší chirurgická koronární revaskularizační strategie a výběr štepů u pacientů s DM je stále předmětem diskuse. Superiorní průchodnost štepů arteria mamma interna a její význam pro přežití, pokud je nařazena k ramus interventricularis anterior (RIA), by učinil z užití obou mamárních arterií strategii s největším přínosem. Nicméně

Doporučení pro koronární revaskularizaci u pacientů s diabetem		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
Je doporučeno, aby stejné revaskularizační techniky (tj. užití DES a radiální přístup pro PCI, užití levé arteria mamma interna jako štepů pro CABG) byly zavedeny u pacientů s DM a bez DM.	I	A
Je doporučeno, aby byly kontrolovány renální funkce u pacientů před angiografií, kteří užívají metformin. Podávání metforminu musí být přerušeno, pokud jsou renální funkce zhoršeny.	I	C
Optimální farmakoterapie by měla být zvážena jako preferovaná léčba u pacientů s chronickým koronárním syndromem a DM, pokud nejsou přítomny nekontrolované symptomy ischemie, rozsáhlé ischemické okrsky nebo signifikantní léze levé věnčité tepny nebo proximální RIA.	IIa	B

CABG – aortokoronární syndrom; DM – diabetes mellitus; DES – lékové stenty; PCI – perkutánní koronární intervence; RIA – ramus interventricularis anterior.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů.

**Doporučení pro typ revaskularizace u pacientů s diabetem a stabilní ischemickou chorobou srdeční, vhodnou koronární anatomí pro obě procedury a nízkou predikovanou mortalitou pro chirurgické řešení**

Doporučení dle rozsahu ischemické choroby srdeční (viz obr. 3)	CABG		PCI	
	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
<b>Nemoc jedné tepny</b>				
Bez stenózy proximální RIA	IIb	C	I	C
Se stenózou proximální RIA	I	A	I	A
<b>Nemoc dvou tepen</b>				
Bez stenózy proximální RIA	IIb	C	I	C
Se stenózou proximální RIA	I	B	I	C
<b>Nemoc tří tepen</b>				
Lehčí stupeň postižení (skóre SYNTAX 0–22)	I	A	IIb	A
Střední až těžký stupeň postižení (skóre SYNTAX > 22)	I	A	III	A
<b>Levá věnčitá tepna</b>				
Lehčí stupeň postižení (skóre SYNTAX 0–22)	I	A	I	A
Střední stupeň postižení (skóre SYNTAX 23–32)	I	A	IIa	A
Těžký stupeň postižení (skóre SYNTAX ≥ 33)	I	A	III	B

CABG – aortokoronární bypass; PCI – perkutánní koronární intervence; RIA – ramus interventricularis anterior.


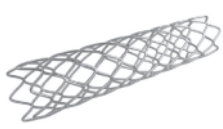
<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů.

superiorita užití obou mamárních arterií (bilateral internal mammary artery, BIMA) nad užitím jedné mamární arterie (single internal mammary artery, SIMA), pokud jde o mortalitu, byla potvrzena pouze v observačních studiích a retrospektivní metaanalýze.

Vlastní způsob revaskularizace u pacientů s DM a postižením více tepen by měl být probrán v heart týmu za posouzení individuálních kardiálních a extrakardiálních charakteristik, stejně jako preferencí dobře informovaného pacienta. Obecně současná evidence ukazuje, že u stabilních pacientů s koronární anatomí vhodnou pro obě procedury a nízkou predikovanou mortalitou je CABG superiorní k PCI ve snížení kompozitního rizika úmrtí, IM nebo CMP, stejně jako ve snížení úmrtí. Nicméně

### Mezery v důkazech

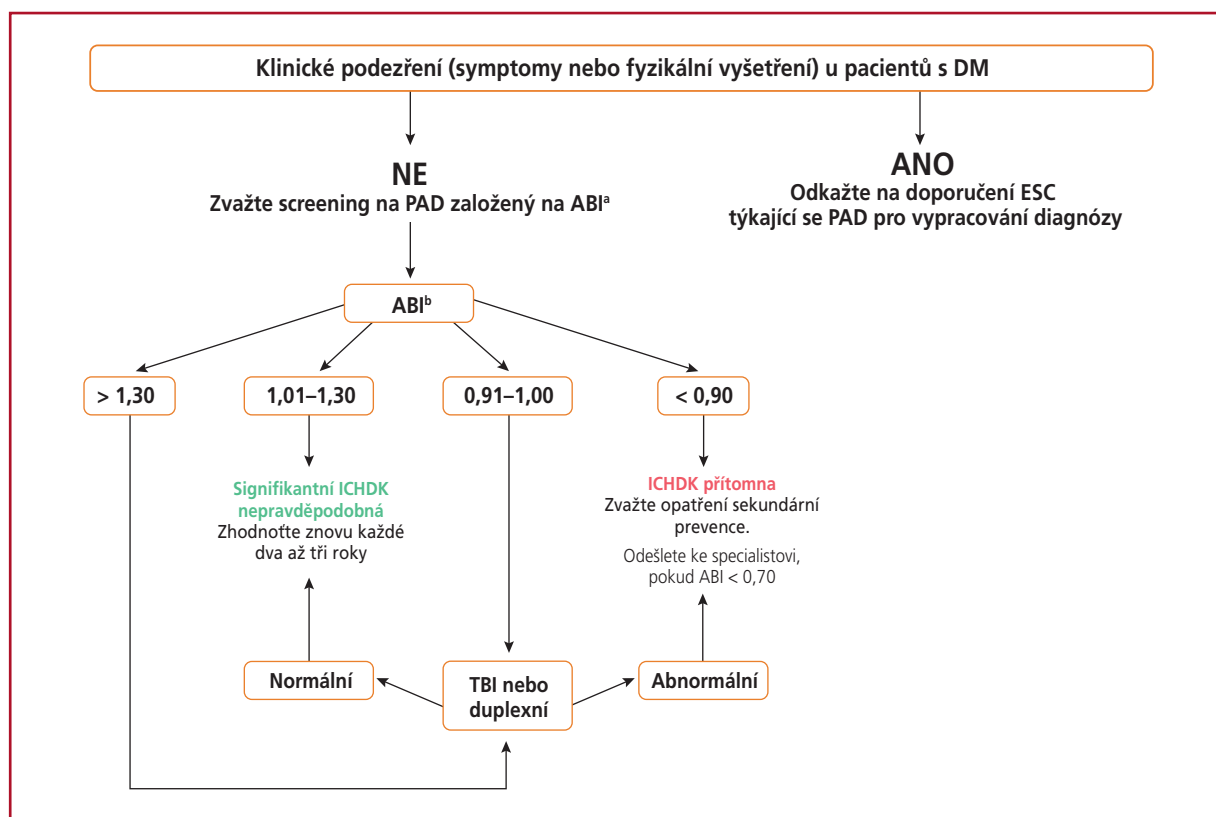
- Patofyziologické mechanismy, které jsou podkladem rozvoje ICHS a horší prognózy u pacientů s DM, musejí být dále osvětleny.
- Účinky sekundárních preventivních opatření u pacientů s ICHS a DM jsou založeny hlavně na analýzách podskupin ve studiích zahrnujících pacienty s DM a bez DM.
- Studie srovnávající různé antitrombotické strategie u pacientů s DM a ICHS chybějí.
- Optimální kontrola glykémie pro AKS a stabilní ICHS, stejně jako po koronární revaskularizaci, musí být stanovena.
- Je třeba určit mechanismy redukce KV příhod novějšími terapiemi.
- Je třeba stanovit roli hypoglykémie při výskytu KV příhod / mortality z KV příčin.
- Po revaskularizaci zůstává výskyt nežádoucích účinků vyšší u pacientů s DM než u pacientů bez DM; měly by být prozkoumány specifické preventivní terapie.
- Přestože DES novější generace zlepšily výsledky u pacientů s DM, randomizované kontrolované studie jsou nutné k určení, zda mohou zmenšit mezeru ve výsledcích mezi CABG a PCI.

CABG	PCI
	
ICHS jedné tepny nebo dvou tepen, žádná proximální RIA	
ICHS jedné tepny nebo dvou tepen, proximální RIA	
ICHS tří tepen	
Lehký stupeň postižení	
Střední nebo těžký stupeň postižení	
ICHS levé věnčité tepny	
Lehký stupeň postižení	
Střední stupeň postižení	
Těžký stupeň postižení	
Třída I	Třída IIa
Třída IIb	Třída III

©ESC 2019

**Obr. 3 – Doporučení pro revaskularizační výkon na koronárních tepnách. Výpočet skóre SYNTAX:** <http://www.syntaxscore.com>. CABG – aortokoronární bypass; ICHS – ischemická choroba srdeční; high complexity (těžký stupeň postižení) = skóre SYNTAX ≥ 33; intermediate complexity (střední stupeň postižení) = skóre SYNTAX 23–32; low complexity (lehký stupeň postižení) = skóre SYNTAX 0–22; PCI – perkutánní koronární intervence; RIA – ramus interventricularis anterior; SYNTAX (klasifikace) – Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.





© ESC 2019

**Obr. 4 – Screening na přítomnost ischemické choroby dolních končetin u pacientů s diabetem.** ABI (ankle-brachial index) – index kotník-paže; DM – diabetes mellitus; ESC – Evropská kardiologická společnost; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; PAD (peripheral arterial disease) – onemocnění periferních tepen; TBI (toe-brachial index) – index palec-paže. <sup>a</sup> Screening s použitím ABI je nutno provádět až po stanovení diagnózy DM a následně po deseti letech od stanovení diagnózy DM, pokud byly výsledky prvního vyšetření normální (lze zvážit po pěti letech od stanovení diagnózy v přítomnosti dalších rizikových faktorů jako kouření). Pacienty je nutno vyšetřovat každoročně na přítomnost symptomů a je nutno zkontrolovat puls. Screening s použitím ABI se doporučuje v nepřítomnosti jakéhokoli klinického podezření na PAD. <sup>b</sup> V případě hraničních výsledků (např. 0,89) opakovat měření a pro zvýšení přesnosti zprůměrovat výsledky. Pokud je k dispozici hodnota TBI, lze postupovat stejně jako v případě ABI.

ně u pacientů s DM a nekomplikovanou koronární anatomií (skóre SYNTAX  $\leq 22$ ) dosáhla PCI stejných výsledků jako CABG s ohledem na úmrť, IM nebo CMP. Díky tomu může PCI představovat alternativu k CABG u nekomplikované koronární anatomie, zatímco CABG je doporučen pro středně až těžce komplikovanou anatomii (skóre SYNTAX  $> 22$ ).

## 7 Srdeční selhání a diabetes

DM je důležitým rizikovým faktorem pro srdeční selhání. Ve studiích s léky snižujícími koncentraci glukózy bylo srdeční selhání pozorováno u 4–30 % účastníků. Nerozpoznané srdeční selhání může být také časté u pacientů s DM: observační údaje naznačují, že srdeční selhání je přítomno u 28 % pacientů (25 % mělo srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí [HFrEF] a 75 % srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí [HFpEF]). U pacientů s DM bez srdečního selhání na začátku studie je 2–5krát vyšší pravděpodobnost vzniku srdečního selhání. Riziko srdečního selhání je také zvýšeno u osob s hodnotami HbA<sub>1c</sub> v prediabetickém rozmezí ( $\geq 5,5$ –6,4 %), které mají o 20–40 % vyšší riziko srdečního selhání.

### Klíčová doporučení

- Pacienti s prediabetem a DM jsou ve vyšším riziku rozvoje srdečního selhání.
- Pacienti s DM jsou ve vyšším riziku srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) nebo srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí, srdeční selhání zvyšuje riziko DM.
- Koexistence DM a srdečního selhání přináší vyšší riziko hospitalizace pro srdeční selhání, úmrtí způsobených všemi příčinami a úmrtí z KV příčin.
- Na doporučených postupech založená farmakoterapie a přístrojová léčba jsou stejně účinné u pacientů s DM a bez DM; vzhledem k tomu, že u pacientů s DM je častá dysfunkce ledvin a hyperkalemie, doporučuje se úprava dávky některých léků na srdeční selhání (např. blokátorů RAAS).
- Léčba DM v první linii u na srdeční selhání by měla zahrnovat metformin a inhibitory SGLT2; naopak saxagliptin, pioglitazon a rosiglitazon se nedoporučují u pacientů s DM a srdečním selháním.

### 7.1 Prognostické důsledky diabetes mellitus při srdečním selhání

Existuje signifikantní souvislost mezi DM a nepříznivými výsledky u srdečního selhání, s nejsilnější prediktivní hod-



notou DM pro výsledky pozorované u pacientů s HFrEF. Mortalita z KV příčin, včetně úmrtí způsobeného zhoršením srdečního selhání, je také o 50–90 % vyšší u pacientů se srdečním selháním a DM, bez ohledu na fenotyp srdečního selhání.

## 7.2 Mechanismy dysfunkce levé komory u diabetes mellitus

Hlavní příčiny srdečního selhání u pacientů s DM jsou ICHS, chronické onemocnění ledvin (viz bod 10), hypertenze a přímé účinky inzulinové rezistence/hyperglykemie na myokard. ICHS je často zrychlená, těžká, rozptýlená a tičná a zvyšuje riziko IM a ischemické dysfunkce myokardu. Kontrola hypertenze je spojena s nižším rizikem rozvoje srdečního selhání. Observační data také identifikovala ICHDK, delší trvání DM, stárnutí, zvýšený index tělesné hmotnosti (BMI) a chronické onemocnění ledvin jako prediktory srdečního selhání u pacientů s DM. Komplexní patofyziologické mechanismy mohou být zodpovědné za rozvoj myokardiální dysfunkce, a to i při absenci ICHS nebo hypertenze. Existence diabetické kardiomyopatie nebyla potvrzena. Základ evidence pro diabetickou kardiomyopatii pochází většinou z experimentálních a menších observačních studií.

## 7.3 Fenotypy dysfunkce levé komory u diabetes mellitus

Dysfunkce LK u pacientů s DM se může projevit jako HFpEF, HFmrEF nebo HFrEF. Diastolická dysfunkce LK je častá u prediabetu i u zjevného DM a závažnost koreluje s inzulinovou rezistencí a stupněm glukózové dysregulace. DM a HFpEF jsou často pozorovány společně u starších pacientů s hypertenzí a žen s DM.

## 7.4 Léčba srdečního selhání u diabetes mellitus

Léčba srdečního selhání zahrnuje farmakologické a přístrojové léčebné metody s potvrzenými přínosy v randomizovaných studiích, u nichž 30–40 % pacientů mělo DM. Účinky léčby jsou konzistentní s DM i bez DM, s výjimkou aliskirenu, který se u pacientů s DM nedoporučuje kvůli riziku závažných nežádoucích účinků.

### 7.4.1 Systém renin-angiotenzin-aldosteron a inhibitory neprilysinu

ACEI a ARB mají podobné léčebné účinky u pacientů s HFrEF, s DM i bez DM. Podávání blokátorů RAAS by mělo být zahajováno nízkou dávkou a měly by být titrovány na maximální tolerovanou dávku. Existují důkazy o pozitivním účinku ACEI a ARB na prevenci DM. MRA snižují úmrtnost a hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů s HFrEF. Protože blokátory RAAS zvyšují riziko zhoršení renálních funkcí a hyperkalemie u pacientů s DM, doporučuje se rutinní sledování koncentrace kreatininu a draslíku v séru. Příznivý účinek sacubitril/valsartanu na enalapril je konzistentní napříč spektrem výchozí hodnoty HbA<sub>1c</sub>. Terapie sacubitril/valsartanem také vedla k většímu snížení hodnot HbA<sub>1c</sub> a nižší rychlosti iniciace inzulinu během tříletého sledování ve srovnání s enalapilem u pacientů s DM.

### 7.4.2 Beta-blokátory

Beta-blokátory jsou účinné při snižování úmrtí ze všech příčin a hospitalizací pro HFrEF u pacientů s DM. Přínosy léčby silně podporují použití beta-blokátorů u pacientů s HFrEF a DM.

### 7.4.3 Ivabradin

Ivabradin zlepšuje léčbu HFrEF v sinusovém rytmu, zejména s ohledem na snížení hospitalizací pro srdeční selhání a zlepšení funkce LK.

### 7.4.4 Digoxin

Digoxin může snížit riziko hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů s HFrEF léčených ACEI.

### 7.4.5 Diuretika

Navzdory nedostatku důkazů o účinnosti thiazidových nebo kličkových diuretik při snižování KV příhod u pacientů se srdečním selháním diuretika zabraňují příznakům a léčí příznaky včetně známek kongesce tekutin u pacientů se srdečním selháním.

### 7.4.6 Přístrojová a chirurgická léčba

Přístrojová léčba (implantabilní kardioverter-defibrilátor [ICD], srdeční resynchronizační terapie [CRT] a CRT s implantabilním defibrilátorem [CRT-D]) má podobnou účinnost a rizika u pacientů s DM i bez DM. Tyto léčebné metody by měly být zvažovány podle léčebných pokynů v obecné populaci. V klinické studii CABG u HFrEF a nemoci dvou nebo tří tepen nebyl žádný rozdíl v účinnosti chirurgické revaskularizace s DM nebo bez DM. O transplantaci srdce lze uvažovat u srdečního selhání v konečném stadiu, ale velká prospektivní studie pacientů po transplantaci ukázala sníženou pravděpodobnost desetiletého přežití pacientů s DM.

## 7.5 Vliv perorálních antidiabetik na srdeční selhání

### 7.5.1 Metformin

Metformin je bezpečný ve všech stádiích srdečního selhání se zachovanou nebo stabilní, mírně sníženou funkcí ledvin (tj. eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a má za následek nižší riziko úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání ve srovnání s inzulinem a sulfonylureou. Obavy týkající se laktátové acidózy nebyly prokázány.

### 7.5.2 Sulfonylurea

Údaje o účincích sulfonylurey na srdeční selhání nejsou konzistentní.

### 7.5.3 Thiazolidindiony

Thiazolidindiony se nedoporučují u pacientů s DM a symptomatickým srdečním selháním.

### 7.5.4 Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4

Saxagliptin významně zvýšil riziko hospitalizace pro srdeční selhání a nedoporučuje se u pacientů s DM a srdečním selháním. Alogliptin byl spojen s nevýznamným trendem směrem k hospitalizaci pro srdeční selhání. Sitagliptin a linagliptin měly neutrální účinek. Vildagliptin neměl významný účinek na EF LK, ale vedl ke zvýšení objemu LK.

### 7.5.5 Agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1

Všechny GLP1-RA měly neutrální účinek na riziko hospitalizace pro srdeční selhání ve svých placebem kontrolovaných randomizovaných studiích, což naznačuje, že by jejich podávání mělo být zváženo u pacientů s DM a srdečním selháním.

### 7.5.6 Inhibitor sodíkglukózového kotransportéru 2

Doporučení pro léčbu srdečního selhání u pacientů s diabetem		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
ACEI a beta-blokátory jsou indikovány u symptomatických pacientů s HFrEF a DM, aby se snížilo riziko hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí.	I	A
MRA jsou indikovány u pacientů s HFrEF a DM, kteří zůstávají symptomatictí navzdory léčbě ACEI a beta-blokátory, ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí.	I	A
U pacientů s DM je doporučena přístrojová terapie pomocí ICD, CRT nebo CRT-D, stejně jako v běžné populaci se srdečním selháním.	I	A
ARB jsou indikovány u symptomatických pacientů s HFrEF a DM, kteří netolerují ACEI, aby se snížilo riziko hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí.	I	B
Sacubitril/valsartan je indikován místo ACEI ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí u pacientů s HFrEF a DM, kteří zůstávají symptomatictí navzdory léčbě ACEI, beta-blokátory a MRA.	I	B
Diuretika se doporučují u pacientů s HFpEF, HFmrEF nebo HFrEF se známými a/nebo příznaky přetížení tekutinami, aby se příznaky zlepšily.	I	B
Srdeční revaskularizace CABG prokázala podobné přínosy pro snížení dlouhodobého rizika úmrtí u pacientů s HFrEF s DM a bez DM a je doporučována pro pacienty s nemocí dvou nebo tří tepen, včetně významné stenózy RIA.	I	B
Ivabradin by měl být zvážen u pacientů s HFrEF a DM v sinusovém rytmu s klidovým srdečním rytmem $\geq 70$ tepů za minutu, kteří zůstávají symptomatictí navzdory léčbě beta-blokátory (maximální tolerovaná dávka), ACEI/ARB a MRA.	IIa	B
Aliskiren (přímý inhibitor reninu) se nedoporučuje u pacientů s HFrEF a DM z důvodu vyššího rizika hypotenze, zhoršení renálních funkcí, hyperkalemie a cévní mozkové příhody.	III	B

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II; CABG – aortokoronární bypass; CRT – srdeční resynchronizační terapie; CRT-D – srdeční resynchronizační terapie s defibrilátorem; DM – diabetes mellitus; HFmrEF – srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu; HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ICHS – ischemická choroba srdeční; MRA – antagonisté mineralokortikoidního receptoru; RIA ramus interventricularis anterior.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů.

### Doporučení pro léčbu pacientů s diabetem pro redukcí rizika srdečního selhání

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
Inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin) se doporučují ke snížení rizika hospitalizace u pacientů s DM.	I	A
Metformin by měl být zvážován pro léčbu DM u pacientů se srdečním selháním, pokud je eGFR stabilní a $> 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .	IIa	C
GLP1-RA (lixisenatid, liraglutid, semaglutid, exenatid a dulaglutid) mají neutrální účinek na riziko hospitalizace pro srdeční selhání a mohou být považovány za léčbu DM u pacientů se srdečním selháním.	IIb	A
Inhibitory DPP-4 sitagliptin a linagliptin mají neutrální účinek na riziko hospitalizace pro srdeční selhání a mohou být považovány za léčbu DM u pacientů se srdečním selháním.	IIb	B
U pacientů s pokročilým systolickým HFrEF může být inzulin zvážován.	IIb	C
Thiazolidindiony (pioglitazon a rosiglitazon) jsou spojeny se zvýšeným rizikem výskytu srdečního selhání u pacientů s DM a nedoporučují se k léčbě DM u pacientů s rizikem srdečního selhání (nebo s předchozím srdečním selháním).	III	A
Inhibitor DPP-4 saxagliptin je spojen se zvýšeným rizikem hospitalizace pro srdeční selhání a nedoporučuje se k léčbě DM u pacientů s rizikem srdečního selhání (nebo s předchozím srdečním selháním).	III	B

DM – diabetes mellitus; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; DPP-4 – dipeptidylpeptidáza-4; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GLP1-RA (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) – agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) – sodíkglukózový kotransportér 2.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů.

### Mezery v důkazech

- K lepšímu pochopení obousměrného vztahu mezi DM a srdečním selháním jsou nutné studie, včetně studií patofyziologie diabetické kardiomyopatie.
- Vzhledem k rozdílným důkazům o asociaci mezi inhibitory DPP-4 a rizikem srdečního selhání je pro další objasnění této asociace zapotřebí výzkumu.
- Jak inhibitory SGLT2 zlepšují důsledky srdečního selhání?
- Je třeba provést výzkum, aby se potvrdilo, zda inhibitory SGLT2 snižují riziko srdečního selhání u pacientů netrpících DM (srdeční selhání a prediabetes).
- Vede kombinace inhibitoru SGLT2 a sacubitril/valsartanu k nadměrné diuréze/hypotenzi?
- Budoucí výzkum by se měl zabývat riziky polyfarmacie, pokud jde o adherenci, nežádoucí účinky a interakce, zejména mezi zranitelnými pacienty se srdečním selháním a DM, jako jsou starší pacienti a/nebo křehcí pacienti s více komorbiditami.

Empagliflozin snížil riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % u pacientů se srdečním selháním a bez předchozího srdečního selhání, zatímco u pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání bylo nižší riziko úmrtí. Canagliflozin také významně snížil riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 32 %. Dapagliflozin významně snížil kombinovaný cílový ukazatel složený z úmrtí z KV příčin a hospitalizací pro srdeční selhání, což bylo výsledkem zejména nižší míry hospitalizace pro srdeční selhání. Inhibitory SGLT2 se doporučují pro pacienty s DM s vysokým rizikem srdečního selhání. Viz také oddíl 6.1.2.2.3.

## 8 Arytmie: fibrilace síní, komorové arytmie a náhlá srdeční smrt

### Klíčová doporučení

- Fibrilace síní (FS) je běžná u pacientů s DM a zvyšuje mortalitu a morbiditu.
- Screening na FS by měl být doporučen u pacientů s DM starších 65 let pomocí palpce pulsu nebo nositelných zařízení. FS by měla být vždy potvrzena EKG.
- Antikoagulace se doporučuje všem pacientům s DM a FS.
- Náhlá srdeční smrt je častější u pacientů s DM, zejména u žen.
- U pacientů se srdečním selháním a DM by měl být pravidelně měřen interval QRS a EF LK, aby se stanovila způsobilost k CRT ± ICD.

### 8.1 Fibrilace síní

Nedávná studie uvádí, že DM je nezávislý rizikový faktor fibrilace síní (FS), zejména u mladých pacientů. Zdá se, že na patofyziologii FS u pacientů s DM se podílí několik faktorů, jako je autonomní, elektromechanická a strukturální remodelace a glykemické fluktuace. Síňové extrasystoly jsou také běžné u pacientů s DM a mohou mít predispozici k rozvoji FS. Pacienti s DM mají zvýšené riziko akutního srdečního selhání v době nově vznikající FS v důsledku ztráty síňového příspěvku a zhoršeného plnění LK.

#### 8.1.1 Diabetes a riziko CMP u fibrilace síní

DM zvyšuje riziko cévní mozkové příhody u paroxysmální nebo permanentní FS. Stávající guidelines doporučují, aby byla zvážena perorální antikoagulační terapie perorálními antikoagulanty, která nejsou antagonisty vitamínu K (VKA) (NOAC; dabigatran, apixaban, rivaroxaban nebo edoxaban), nebo VKA. Při předepisování NOAC by měla být pečlivě vyhodnocena funkce ledvin u pacientů s DM, aby nedošlo k předávkování v důsledku snížené eliminace léčiva.

## 8.2 Komorové arytmie a náhlá srdeční smrt

### 8.2.1 Komorová ektopie a paroxysmální komorová tachykardie

Palpitace, komorové extrasystoly a nesetrválé komorové tachykardie (KT) jsou běžné u pacientů s DM. Diagnostický postup a léčba komorových arytmí se mezi pacienty s DM a bez DM neliší. U pacientů s DM s častými symptomatickými předčasnými komorovými rytmy nebo epizodami

nesetrválé KT by měla být přítomnost základního strukturálního srdečního onemocnění vyloučena pomocí EKG, echokardiografie, koronární angiografie nebo magnetické rezonance.

### 8.2.2 Setrválé komorové arytmie

Diagnóza a léčba trvalé KT nebo fibrilace komor s nutností resuscitace je u pacientů s DM nebo bez DM podobná. Vyloučení diagnózy základního strukturálního onemocnění srdce pomocí zobrazovacích technik a koronární angiografie je obvykle nutné, pokud nelze identifikovat zjevné spouštěcí faktory, jako je elektrolytová nerovnováha nebo akutní infarkt.

### 8.2.3 Náhlá srdeční smrt u diabetu

Epidemiologické studie ukázaly, že pacienti s DM nebo prediabetem mají zvýšené riziko náhlé srdeční smrti. Ženy ve všech věkových skupinách mají nižší riziko náhlé srdeční smrti než muži, ale v přítomnosti DM je riziko náhlé srdeční smrti u mužů i žen čtyřnásobné.

#### Doporučení pro léčbu arytmí u pacientů s diabetem

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
U pacientů s DM starších 65 let s FS a skóre CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2, pokud není kontraindikována, se doporučuje perorální antikoagulace s NOAC, která je výhodnější než VKA.	I	A
i. Léčba ICD se doporučuje u pacientů s DM se symptomatickým srdečním selháním (New York Heart Association třídy II nebo III) a EF LK ≤ 35 % po třech měsících optimální lékařské terapie, u nichž se očekává, že přežijí alespoň jeden rok s dobrým funkčním stavem. ii. Léčba ICD se doporučuje u pacientů s DM se zdokumentovanou komorovou fibrilací nebo hemodynamicky nestabilní KT v nepřítomnosti reverzibilních příčin nebo do 48 hodin od IM.	I	A
Beta-blokátory jsou doporučovány pro pacienty s DM a srdečním selháním a po akutním IM s EF LK < 40 %, aby se zabránilo náhlé srdeční smrti.	I	A
U pacientů ve věku > 65 let s DM by mělo být zváženo vyšetření FS pomocí palpce pulsu a mělo by být potvrzeno EKG, pokud existuje podezření na FS, protože FS u pacientů s DM zvyšuje morbiditu a úmrtnost.	IIa	C
Perorální antikoagulace by měla být zvažována individuálně u pacientů mladších 65 let s DM a FS bez jakýchkoli jiných tromboembolických rizikových faktorů (skóre CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc < 2).	IIa	C
Při předepisování antitrombotické terapie u pacientů s FS a DM by mělo být zváženo posouzení rizika krvácení (tj. skóre HAS-BLED).	IIa	C
U pacientů s DM a předchozím IM nebo srdečním selháním by mělo být zváženo vyšetření rizikových faktorů náhlé srdeční smrti, zejména měření EF LK.	IIa	C

**Doporučení pro léčbu arytmií u pacientů s diabetem (dokončení)**

U pacientů s DM a častými komorovými extrasystolami by mělo být zváženo vyloučení strukturálního onemocnění srdce.	Ila	C
Je třeba se vyhnout hypoglykemií, protože může vyvolat arytmiie.	Ila	C

FS – fibrilace síní; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years (Doubled), Diabetes mellitus, Stroke or transient ischaemic attack (Doubled), Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category; DM – diabetes mellitus; EF LK – ejekční frakce levé komory; EKG – elektrokardiogram; HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; IM – infarkt myokardu; KT – komorová tachykardie; NOAC – perorální antikoagulancia mimo antagonisty vitamínu K; VKA – antagonisté vitamínu K. <sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů.

**Mezery v důkazech**

- Role nových nositelných pomůcek není v domácí diagnostice FS dobře zavedena a měla by být testována v dobře navržených klinických studiích.
- Role několika neinvazivních rizikových markerů náhlé srdeční smrti – jako je variabilita srdeční frekvence, interval QTc, albuminurie, hypoglykemie atd. – nejsou dostatečně dobře stanoveny, aby mohly být použity v klinickém rozhodování pro prevenci náhlých neočekávaných úmrtí.
- Vliv nových antidiabetik na náhlou srdeční smrt není znám.
- Profylaktická terapie ICD u pacientů s DM není dobře zavedena.

**9 Onemocnění aorty a periferních tepen****Klíčová doporučení**

- ICHDK je běžná komplikace DM, s rostoucí prevalencí s dobou trvání a/nebo koexistencí dalších rizikových faktorů KVO.
- V kterékoli fázi ICHDK je koexistence DM spojena s horší prognózou.
- Pacienti s DM mají vyšší riziko chronické ischemie ohrožující končetiny jako první klinický projev ICHDK, což podporuje význam pravidelného vyšetření s měřením ABI pro včasnou diagnózu.
- Management a indikace různých léčebných strategií jsou podobné u pacientů s ICHDK a DM nebo bez DM, ačkoli možnosti revaskularizace mohou být horší kvůli difúzním a distálním lézím.
- Léčba onemocnění karotických tepen je podobná u pacientů s DM i bez DM.

**9.1 Onemocnění aorty**

Několik studií prokázalo snížené riziko aneurysmatu břišní aorty u pacientů s DM, důvody jsou nevysvětlené. Krátkodobé a dlouhodobé výsledky po ošetření aneurysmatu břišní aorty jsou zase horší u pacientů s DM. Pokud však neexistuje žádná zvláštní studie o screeningu a léčbě aneurysmatu břišní aorty u pacientů s DM, zůstávají doporučení týkající se screeningu populace na aneurysma

abdominální aorty, jak bylo navrženo v guidelines pro diagnostiku a léčbu aortálních chorob z roku 2014, platná i pro pacienty s DM.

**9.2 Ischemická choroba dolních končetin**

Podle doporučených postupů ESC z roku 2017 pro diagnostiku a léčbu onemocnění periferních tepen tento termín zahrnuje stavy ovlivňující všechny tepny, kromě aorty, koronární a intrakraniální tepny.

**9.2.1 Epidemiologie a historie**

ICHDK je častá vaskulární komplikace DM, přičemž jedna třetina pacientů byla hospitalizována pro ICHDK s DM. Prodloužené trvání DM, suboptimální glykemická kontrola, koexistence dalších KV rizikových faktorů a/nebo jiné poškození koncových orgánů (např. proteinurie) zvyšují prevalenci ICHDK. ICHDK u prediabetu je vzácná, pokud neexistují jiné rizikové faktory. U pacientů s DM ICHDK častěji postihuje tepny pod kolenem; v důsledku toho jsou možnosti revaskularizace, stejně jako jejich šance na úspěch, sníženy. U pacientů s DM je ICHDK často diagnostikována v pozdějším stadiu (např. nehojící se vřed), a to kvůli doprovodné neuropatii se sníženou citlivostí na bolest. Všechny tyto faktory zvyšují riziko infekce končetin.

Klinicky mají pacienti s DM často atypické formy bolesti při námaze, které nesplňují typická kritéria pro přerušovanou klaudikaci. Kritická končetinová ischemie je klinickým projevem pokročilého onemocnění charakterizovaného ischemickou bolestí v klidu, která však u pacientů s DM může chybět. Asi 50–70 % všech pacientů s kritickou končetinovou ischemií má DM. Doporučení ESC z roku 2017 pro diagnostiku a léčbu onemocnění periferních tepen navrhly klasifikaci ran, ischemií a infekcí nohou (WIFI) za účelem stratifikace rizika amputace a potenciálních přínosů revaskularizace (tabulka 8).

**9.2.2 Screening a diagnostika**

Screening a časná diagnostika mají zásadní význam u pacientů s DM. Klinické hodnocení zahrnuje anamnézu, hodnocení symptomů a každoroční vyšetření na neuropatii. ABI je současná metoda pro screening ICHDK. Hodnota ABI < 0,90 je diagnostická pro ICHDK, s 80% senzitivitou a 95% specificitou ve všech populacích. Přesnost ABI je však nižší u pacientů s DM (viz níže). Kromě ICHDK je ABI < 0,90 (nebo > 1,40) spojen se zvýšeným rizikem úmrtí a KV příhod (obr. 4).

Pokud symptomy naznačují ICHDK, ale výsledek ABI je normální, citlivost může být zlepšena měřením ABI po cvičení nebo indexu palec-paže (TBI) v klidu. V případě intermitentních klaudikací je pro posouzení klaudikačního intervalu vhodný test na běhátku. ABI > 1,40 souvisí většinou s mediokalcinózou, ale v 50 % případů je spojen s ICHDK. Jiné testy jsou užitečné pro diagnózu ICHDK v přítomnosti mediokalcinózy, včetně dopplerovské vlnové analýzy kotníkových tepen nebo TBI, což může pomoci, protože mediokalcinóza stěžuje ovlivňuje digitální tepny. TBI < 0,70 je diagnostický pro ICHDK.

Hodnota duplexního zobrazení jako zobrazení první linie pro potvrzení ICHDK, CT angiografie a/nebo magnetické rezonance při plánování revaskularizace a dalších podrobnějších zobrazovacích testů je plně popsána v do-



Tabulka 8 – Stanovení rizika amputace: klasifikace Wound, Ischaemia, and foot Infection

Rána		Ischemie			Infekce nohy
Skóre		ABI	Tlak na kotníku (mm Hg)	Tlak na prstu nebo TcPO <sub>2</sub>	
0	Žádný vřed (ischemická klidová bolest)	≥ 0,80	> 100	≥ 60	Žádné symptomy/známky infekce
1	Malý, mělký vřed (distální končetina nebo noha), žádná gangréna	0,60–0,79	70–100	40–59	Lokální infekce postihující pouze kůži nebo podkožní tkáň
2	Hluboký vřed (obnažená kost, kloub nebo šlacha) ± gangrenózní změny omezené na prsty	0,40–0,59	50–70	30–39	Lokální infekce zasahující hlouběji než do kůže/podkoží
3	Rozsáhlý hluboký vřed, vřed na patě plně šíře ± rozsáhlá gangréna	< 0,40	< 50	< 30	Syndrom systémové zánětlivé odpovědi

## Roční riziko amputace

## Odhadované riziko amputace v jednom roce pro každou kombinaci

	Ischemie – 0				Ischemie – 1					Ischemie – 2				Ischemie – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	H	VL	L	M	H		L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H		M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3		fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

ABI – index kotník-paže; DM – diabetes mellitus; fl – foot Infection; H (high risk) – vysoké riziko; L (low risk) – nízké riziko; M (moderate risk) – střední riziko; PAD – onemocnění periferních tepen; TcPO<sub>2</sub> – transkutánní měření parciálního tlaku kyslíku; VL (very low risk) – velmi nízké riziko, W (wound) – rána; Wlfl – Wound, Ischaemia, and foot Infection.

poručeních pro diagnostiku a léčbu onemocnění periferních tepen ESC pro rok 2017.

### 9.3 Onemocnění karotických tepen

Tromboembolismus ze stenózy krční tepny je mechanismus, který je podkladem 10 až 15 % všech CMP. Stručně řečeno, u všech pacientů s tranzitorní ischemickou atakou nebo CMP musí být rychle vyloučeno onemocnění krční tepny. U pacientů s DM bez anamnézy cerebrovaskulárního onemocnění neexistuje důkaz, že screening karotid zlepšuje výsledky, a systematický screening se nedoporučuje.

Asymptomatické onemocnění karotidy je často léčeno konzervativně a pacient je sledován duplexním ultrazvukem. U asymptomatických pacientů je třeba zvážit revaskularizaci karotidy v přítomnosti jednoho nebo více ukazatelů zvýšeného rizika CMP (předchozí tranzitorní ischemická ataka/CMP, ipsilaterální tichý infarkt, progresivní stenózy nebo vysoce rizikové pláty), a pokud se jedná o odhadovanou perioperační CMP nebo úmrtnost < 3 % a očekávaná délka života pacienta je více než pět let.

U symptomatických pacientů je revaskularizace karotidy indikována, pokud je stenóza > 70%, a měla by být zvážena, pokud je stenóza > 50%, za předpokladu, že odhad perioperační CMP nebo úmrtnosti je < 6 %.

Randomizované studie srovnávající karotickou endarterektomii s implantací stentu do karotické arterie v periprocedurálním období ukázaly exces menších iktů u karotického stenting a více epizod ischemie myokardu a obrny kraniálních nervů u endarterektomie. Po opera-

ci nabízejí obě léčebné metody podobnou ochranu před opakující se cévní mozkovou příhodou a mají podobné počty opakovaných intervencí. Karotická endarterektomie zůstává standardem péče, zatímco stenting lze považovat za alternativu u pacientů s vysokým rizikem endarterektomie.

#### Mezery v důkazech

- Pravidelnost a způsob vaskulárního screeningu u pacientů s DM nebyly dostatečně posouzeny.
- Použití antitrombotických terapií v různých klinických stádiích bylo špatně řešeno.
- Jsou zapotřebí specifické studie, které pomohou klinickým lékařům zvolit různé farmakologické strategie podle přítomnosti postižení periferních tepen.

#### Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění periferních tepen u pacientů s diabetem

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
<b>Onemocnění karotických tepen</b>		
U pacientů s DM a onemocněním karotických tepen je doporučeno používat stejné diagnostické a terapeutické možnosti (konzervativní, chirurgické nebo endovaskulární) jako u pacientů bez DM.	I	C
<b>Diagnostika ICHDK</b>		
Screening ICHDK je indikován jednou ročně s klinickým vyšetřením a/nebo měřením ABI.	I	C

Pokračování na další straně



**Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění periferních tepen u pacientů s diabetem (dokončení)**

Edukace pacientů ohledně péče o nohy je doporučena u pacientů s DM a zejména u těch s ICHDK, i pokud jsou asymptomatici. Včasně rozpoznání ztráty tkáně a/nebo infekce a odeslání multidisciplinárnímu týmu <sup>c</sup> jsou nezbytné pro zachování končetiny.	I	C
ABI < 0,90 je diagnostický pro ICHDK bez ohledu na symptomy. V případě symptomů je indikováno další došetření včetně duplexní sonografie.	I	C
V případě zvýšeného ABI (> 1,40) jsou indikovány i jiné neinvazivní testy včetně TBI nebo duplexní sonografie.	I	C
Duplexní sonografie je indikována jako zobrazovací metoda první volby ke stanovení anatomie a hemodynamické významnosti změn tepen dolních končetin.	I	C
CT angiografie nebo angiografie pomocí magnetické rezonance je indikována v případě ICHDK, pokud je zvažována revaskularizace.	I	C
V případě symptomů připomínajících intermitentní klaudikace s normálním ABI by měl být zvážěn test na běhátku a měření ABI po zátěži.	IIa	C
U pacientů s DM s kritickou končetinovou ischemií u podkolenních lézí by před revaskularizací měla být zvážena angiografie včetně run-off.	IIa	C
<b>Management ICHDK</b>		
U pacientů s DM a symptomatickou ICHDK je doporučena protidestičková léčba.	I	A
Pokud jsou pacienti s DM a ICHDK ve velmi vysokém KV riziku, <sup>d</sup> je doporučen cílový LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) nebo snížení LDL-C o nejméně 50 %.	I	B
U pacientů s DM s kritickou končetinovou ischemií je doporučeno stanovení rizika amputace, pro tento účel je vhodné skóre Wifl. <sup>e</sup>	I	B
V případě kritické končetinové ischemie je indikována revaskularizace, pokud je možno končetinu zachránit.	I	C
U pacientů s DM a kritickou končetinovou ischemií by měla být zvážena optimální kontrola glykemií ke zlepšení výsledků.	IIa	C
U pacientů s DM a chronickou symptomatickou ICHDK bez vysokého rizika krvácení by měla být zvážena kombinace rivaroxabanu v nízké dávce (2,5 mg dvakrát denně) a kyse- liny acetylsalicylové (100 mg jednou denně). <sup>f</sup>	IIa	B

ABI – index kotník-paže; CT – výpočetní tomografie; DM – diabetes mellitus; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; KV – kardiiovaskulární; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; TBI – index palec-paže; Wifl – Wound, Ischaemia, and foot Infection. <sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů. <sup>c</sup> Včetně diabetologa a cévního specialisty. <sup>d</sup> Viz tabulku 5. <sup>e</sup> Viz tabulku 8. <sup>f</sup> Vysoké riziko krvácení je definováno jako anamnéza intracerebrální hemoragie nebo ischemické cévní mozkové příhody, anamnéza jiné intrakraniální patologie, recentního krvácení do gastrointestinálního traktu nebo anémie v důsledku ztrát do gastrointestinálního traktu nebo jiné patologie gastrointestinálního traktu spojené s vyšším rizikem krvácení, selhání jater, hemoragické diatézy nebo koagulopatie, velmi vysokého věku nebo fragility nebo renálního selhání vyžadujícího dialýzu nebo eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**10 Chronické onemocnění ledvin u diabetu****Klíčová doporučení**

- Chronické onemocnění ledvin je asociováno s vysokou prevalencí KVO a v nejvíce rizikové skupině by měl být zvážen management tohoto rizikového faktoru.
- Screening na onemocnění ledvin u pacientů s DM vyžaduje měření koncentrace kreatininu v séru, aby bylo možné vypočítat eGFR a stanovit vylučování albuminu.
- Optimalizace kontroly glykemie a TK může zpomalit pokles funkce ledvin.
- ACEI a ARB jsou preferovanými antihypertenzivy u pacientů s albuminurií.
- Terapeutické snížení albuminurie je spojeno s „renoprotekcí“.
- Data z nedávných studií s KV výslednými ukazateli naznačují, že inhibitory SGLT2 a GLP1-RA mohou poskytovat renoprotekci.
- Ve studii CREDENCE canagliflozin snížil relativní riziko primárních renálních výsledných ukazatelů o 30 % ve srovnání s placebem.

Chronické onemocnění ledvin vyvíjející se v souvislosti s DM je hlavním zdravotním problémem, který je spojen s nejvyšším rizikem KVO, a proto by mělo být odpovídajícím způsobem korigováno. Chronické onemocnění ledvin je definováno jako snížení eGFR na < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a/nebo perzistentní proteinurie (např. poměr albuminu v moči: kreatinin > 3 mg/mmol), přetrvávající po dobu déle než 90 dnů. Nejpožívanější klasifikační systém vyvinutý Kidney Disease: Improving Global Outcomes stratifikuje pacienty dle jejich eGFR („G“ stage) a jejich exkrece albuminu močí („A“ stage) dvojrozměrným způsobem (tabulka 9). Monitorování DM by mělo zahrnovat posouzení funkce ledvin jak testováním krve, tak moči, aby se stanovil poměr eGFR a poměr albumin/kreatinin. Přibližně u 30 % pacientů s DM1T a u 40 % s DM2T se rozvine chronické onemocnění ledvin. Pokles eGFR činí kontrolu glykemie náročnější a zvyšuje riziko nežádoucích účinků vyvolaných léky, jako je hypoglykemie.

**10.1 Léčba****10.1.1 Kontrola glykemií**

Zlepšení glykemie může snížit riziko progresu nefropatie, ale je složitější u diabetických onemocnění ledvin, protože pokles eGFR omezuje použití několika perorálních léků snižujících hodnotu glukózy.

**10.1.2 Nové přístupy k nefroprotekcí**

Data týkající se složených cílových renálních ukazatelů z nedávných studií s KV výslednými parametry ukazují, že některé novější perorální antihyperglykemické léky mají příznivé renální účinky. Nefroprotektce byla pozorována u dvou GLP1-RA (liraglutid a semaglutid) a tří inhibitorů SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin). Tyto studie nezahrnovaly pacienty s pokročilým chronickým onemocněním ledvin a nefroprotektce nebyla posuzována primárním výsledným ukazatelem.

Tabulka 9 – Klasifikace chronického onemocnění ledvin pomocí eGFR a albuminurie

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Kategorie albuminurie (poměr albumin : kreatinin, vyšetření moči)			
	A1 (< 3 mg/mmol)	A2 (3–30 mg/mmol)	A3 (> 30 mg/mmol)	
G1 (≥ 90)	Žádné CKD	G1 A2	G1 A3	Vzestup rizika ↓
G2 (60–89)	Žádné CKD	G2 A2	G2 A3	
G3a (45–59)	G3a A1	G3a A2	G3a A3	
G3b (30–44)	G3b A1	G3b A2	G3b A3	
G4 (15–29)	G4 A1	G4 A2	G4 A3	
G5 (< 15)	G5 A1	G5 A2	G5 A3	
	Vzestup rizika →			

CKD – chronické onemocnění ledvin; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace.

#### Doporučení pro prevenci a léčbu chronických onemocnění ledvin u pacientů s diabetem

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
Je doporučeno, aby pacienti s DM byli každoročně screenováni na onemocnění ledvin stanovením eGFR a poměru albumin/kreatinin z moči.	I	A
Těsná kontrola glykemií, cílový HbA <sub>1c</sub> (< 7,0 % nebo < 53 mmol/mol) jsou doporučeny k redukci mikrovaskulárních komplikací u pacientů s DM.	I	A
Je doporučeno, aby pacienti s hypertenzí a DM byli léčeni individuálně, cílový STK 130 mm Hg a < 130 mm Hg, pokud je tolerován, ale ne < 120 mm Hg. U starších lidí (věk > 65 let) je cílový STK v rozmezí 130–139 mm Hg.	I	A
Blokátory RAAS (ACEI nebo ARB) jsou doporučeny pro léčbu hypertenze u pacientů s DM, zejména v přítomnosti proteinurie, mikroalbuminurie nebo hypertrofie LK.	I	A
Léčba inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin nebo dapagliflozin) je asociovaná s nižším rizikem výskytu renálních cílových ukazatelů a je doporučena, pokud eGFR je 30 až < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .	I	B
Léčba GLP1-RA liraglutidem a semaglutidem je spojena s nižším rizikem renálních cílových ukazatelů a měla by být zvažována pro terapii DM, pokud je eGFR > 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .	Ila	B

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátor receptoru AT, pro angiotenzin II; DM – diabetes mellitus; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GLP1-RA (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) – agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1; HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin; LK – levá komora; RAAS – systém renin-aldosteron-angiotenzin; SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) – sodíkglukózový kontransportér 2; STK – systolický krevní tlak.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů.

#### Mezery v důkazech

- Nedostatek studií s primárními renálními výslednými ukazateli s GLP1-RA u pacientů s DM.
- Je třeba určit, zda nefroprotektce ukázaná ve studii CREDENCE je klasickým účinkem inhibice SGLT2 nebo specifickým účinkem canagliflozinu.

## 11 Péče zaměřená na pacienta

### Klíčová doporučení

Skupinové strukturované vzdělávací programy zlepšují znalosti o nemocích, kontrolu glykemie, zvládání nemocí a posílení postavení pacientů s DM.

### 11.1 Obecné aspekty

Podpora pacientů při dosahování a udržování změn životního stylu na individuálním základě pomocí definovaných terapeutických cílů je i nadále výzvou. Například 33–49 %

#### Doporučení pro péči zaměřenou na pacienta s diabetem

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
Skupinové strukturované vzdělávací programy se doporučují u pacientů s DM, aby se zlepšily znalosti o DM, kontrola glykemie, zvládání nemocí a posílilo postavení pacientů.	I	A
Péče zaměřená na pacienta se doporučuje pro usnadnění sdílené kontroly a rozhodování v kontextu priorit a cílů pacienta.	I	C
U pacientů s DM by mělo být zváženo poskytnutí individuálních strategií posílení postavení, aby se zvýšila soběstačnost, péče o sebe a motivace.	Ila	B

DM – diabetes mellitus. <sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů.

pacientů s DM nesplňuje cíle pro kontrolu glykemie, cholesterolu nebo TK a ještě méně splňuje cíle pro všechna tři opatření. Zatímco celá řada studií dokumentovala účinky vzdělávacích a podpůrných programů self-managementu u pacientů s DM na výsledné parametry DM a u pacientů s KVO dodávaných samostatně, důkazy podporující nejlepší přístup k provádění edukačních intervencí zaměřených na DM i KVO jsou omezené. Přístup zaměřený na pacienta je považován za důležitý způsob, jak pomoci posílit schopnosti pacientů zvládnout jejich podmínky, a měl by také být základem interakce zdravotnického pracovníka s pacientem u pacientů s DM a KVO.

## Mezery v důkazech

- K určení vlivu skupinových a individuálních strukturovaných vzdělávacích programů pro pacienty na rizikové faktory KVO je nutný další výzkum.
- Účinky intervencí zaměřených na pacienta na mikro- a makrovaskulární komplikace nejsou známy.
- Je zapotřebí více výzkumu, aby bylo možné vyvinout robustní kombinované interní intervence, včetně hodnocení efektivnosti společných intervencí DM a KVO; budoucí studie by měly porovnat různé režimy zajišťující individuální strategie posílení postavení.
- U pacientů s KVO a současně DM by měly být prozkoumány bariéry srdeční rehabilitace a budoucí studie by měly prozkoumat přínos kardiorehabilitačních programů.
- Výsledky ze vzdělávacích programů u rozdílných etnických skupin vyžadují další hodnocení.
- Je třeba prozkoumat možné rozdíly mezi muži a ženami, pokud jde o optimální poskytování péče zaměřené na pacienty, strukturované vzdělávání a self-management programů.

## 12 Závěry z doporučených postupů – co dělat a co nedělat

Diagnostika poruch metabolismu glukózy		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
Doporučuje se zahájit screening potenciálního DM2T u pacientů s KVO pomocí HbA <sub>1c</sub> a glykemie nalačno a přidání OGTT, pokud jsou HbA <sub>1c</sub> a glykemie nalačno neprůkazné.	I	A
K diagnostice PGT se doporučuje použít OGTT.	I	A
Doporučuje se, aby diagnóza DM byla založena na HbA <sub>1c</sub> a/nebo glykemii nalačno nebo na OGTT, pokud jsou pochybnosti.	I	B
Využití laboratorních testů, EKG a zobrazovacích testů pro hodnocení KV rizika u asymptomatických pacientů s DM		
Rutinní hodnocení mikroalbuminurie je indikováno k identifikaci pacientů s rizikem rozvoje renální dysfunkce nebo s vysokým rizikem budoucího KVO.	I	B
Klidové EKG je indikováno u pacientů s DM a hypertenzí nebo s podezřením na KVO.	I	C
Screening tloušťky intimy-medie karotidy pro hodnocení KV rizika se nedoporučuje.	III	A
Rutinní hodnocení cirkulujících biomarkerů se nedoporučuje pro stratifikaci KV rizika.	III	B
Riziková skóre vyvinutá pro obecnou populaci se nedoporučují pro hodnocení KV rizik u pacientů s DM.	III	C
Úpravy životního stylu u pacientů s DM a prediabetem		
U všech jedinců s DM a prediabetem se doporučuje asistované odvykání kouření.	I	A
Úprava životního stylu se doporučuje pro oddálení nebo zabránění konverze prediabetu, jako je PGT, na DM2T.	I	A
U jedinců s prediabetem a DM se doporučuje snížit příjem kalorií pro snížení nadměrné tělesné hmotnosti. <sup>c</sup>	I	A
Pro prevenci a kontrolu DM se doporučuje mírná až intenzivní fyzická aktivita, zejména kombinace aerobního a odporového cvičení po dobu ≥ 150 min/týden, pokud není kontraindikována při závažných komorbiditách nebo omezené délce života. <sup>d</sup>	I	A
Doplnění vitamínu nebo mikronutrientu ke snížení rizika DM nebo KVO u pacientů s DM se nedoporučuje.	III	B
Kontrola glykemií u pacientů s DM		
U pacientů s DM se doporučuje přísná kontrola glykemie s cílem dosáhnout téměř normální hodnoty HbA <sub>1c</sub> (< 7,0 % nebo < 53 mmol/mol).	I	A
Doporučuje se, aby cílové hodnoty HbA <sub>1c</sub> byly individualizovány podle délky DM, komorbidit a věku.	I	C
Doporučuje se předcházet hypoglykemiím.	I	C
Management krevního tlaku u pacientů s DM a prediabetem		
Cíle léčby		
Antihypertenzní farmakoterapie je doporučena pro lidi s DM, pokud TK v ordinaci je > 140/90 mm Hg.	I	A
Je doporučeno, aby pacient s hypertenzí a DM byl léčen individuálně. Cílový STK 130 mm Hg a < 130 mm Hg, pokud je tolerován, ale ne < 120 mm Hg. U starších lidí (starších 65 let) je cílový STK v rozmezí 130–139 mm Hg.	I	A
Doporučuje se cílový DTK < 80 mm Hg, ale ne < 70 mm Hg.	I	C
Léčba a hodnocení		
U pacientů s DM a prediabetem s hypertenzí se doporučují změny životního stylu (u pacientů s nadváhou tělesná aktivita, omezení alkoholu, omezení sodíku a zvýšená konzumace ovoce [např. 2–3 porce], zeleniny [např. 2–3 porce] a nízkotučné mléčné výrobky).	I	A

Blokátory RAAS (ACEI nebo ARB) se doporučují při léčbě hypertenze u pacientů s DM, zejména v přítomnosti mikroalbuminurie, albuminurie, proteinurie nebo hypertrofie LK.	I	A
Doporučuje se zahájit léčbu kombinací blokátoru RAAS s blokátorem vápníkových kanálů nebo thiazidovými diuretiky.	I	A
<b>Léčba dyslipidemií hypolipidemiky</b>		
<b>Cíle</b>		
U pacientů s DM2T v mírném KV riziku <sup>e</sup> se doporučuje cílový LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl).	I	A
U pacientů s DM2T ve vysokém KV riziku <sup>e</sup> se doporučuje cílový LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) a snížení LDL-C o nejméně 50 %. <sup>f</sup>	I	A
U pacientů s DM2T ve velmi vysokém KV riziku <sup>e</sup> se doporučuje cílový LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) a snížení LDL-C o nejméně 50 %. <sup>f</sup>	I	B
U pacientů s DM2T se jako sekundární cíl doporučuje hodnota non-HDL-C < 2,2 mmol/l (< 85 mg/dl) u pacientů ve vysokém KV riziku a < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) u pacientů ve velmi vysokém KV riziku.	I	B
<b>Léčba</b>		
Statiny se doporučují jako léčba snižující koncentraci lipidů u pacientů s DM a vysokými hodnotami LDL-C: podávání statinů je stanoveno na základě KV rizikového profilu pacienta a doporučeného cílového LDL-C (nebo non-HDL-C).	I	A
Pokud není dosaženo cílového LDL-C, doporučuje se kombinovaná léčba s ezetimibem.	I	B
U pacientů s velmi vysokým KV rizikem, s přetrvávající vysokou hodnotou LDL-C, navzdory léčbě maximální tolerovanou dávkou statinu, v kombinaci s ezetimibem nebo u pacientů s intolerancí statinů se doporučuje inhibitor PCSK9.	I	A
Statiny se nedoporučují u žen ve fertilním věku.	III	A
<b>Protidestičková léčba v primární prevenci u DM</b>		
U pacientů s DM se středním KV rizikem <sup>e</sup> se kyselina acetylsalicylová pro primární prevenci nedoporučuje	III	B
<b>Léčba snižující glykemii u DM</b>		
<b>Inhibitory SGLT2</b>		
Empagliflozin, canagliflozin nebo dapagliflozin se doporučují u pacientů s DM2T a KVO nebo s velmi vysokým/vysokým KV rizikem ke snížení výskytu KV příhod.	I	A
Empagliflozin se doporučuje pacientům s DM2T a KVO ke snížení rizika úmrtí.	I	B
<b>GLP1-RA</b>		
Liraglutid, semaglutid nebo dulaglutid se doporučují u pacientů s DM2T a KVO nebo s velmi vysokým/vysokým KV rizikem ke snížení výskytu KV příhod.	I	A
Liraglutid se doporučuje u pacientů s DM2T a KVO nebo s velmi vysokým/vysokým KV rizikem ke snížení rizika úmrtí.	I	B
<b>Thiazolidindiony</b>		
Thiazolidindiony nejsou doporučeny u pacientů se srdečním selháním.	III	A
<b>Inhibitory DPP-4</b>		
Saxagliptin se nedoporučuje u pacientů s DM2T a vysokým rizikem srdečního selhání.	III	B
<b>Léčba pacientů s DM a akutním nebo chronickým koronárním syndromem</b>		
ACEI nebo ARB jsou indikovány u pacientů s DM a ICHS, aby se snížilo riziko KV příhod.	I	A
U pacientů s DM a ICHS se doporučuje léčba statinem, aby se snížilo riziko KV příhod.	I	A
Kyselina acetylsalicylová v dávce 75–160 mg/den je doporučena v sekundární prevenci u pacientů s DM.	I	A
Léčba blokátory receptoru P2Y <sub>12</sub> , ticagrelor nebo prasugrelem, je doporučena u pacientů s DM a AKS po dobu jednoho roku společně s kyselinou acetylsalicylovou a u těch, kteří podstoupili PCI nebo CABG.	I	A
Konkomitantní užití inhibitorů protonové pumpy se doporučuje u pacientů užívajících DAPT nebo perorální antikoagulační látky, kteří jsou ve vysokém riziku krvácení do GIT.	I	A
Clopidogrel se doporučuje jako alternativní protidestičková léčba v případě intolerance kyseliny acetylsalicylové.	I	B
<b>Koronární revaskularizace u pacientů s DM</b>		
U pacientů s DM a bez DM se doporučuje, aby byly použity stejné revaskularizační techniky (např. použití DES a radiální přístup pro PCI a použití levé mamární arterie jako štěpu pro CABG).	I	A
Doporučuje se zkontrolovat funkci ledvin, pokud pacienti užili metformin těsně před angiografií, a přerušit podávání metforminu, pokud je zhoršena funkce ledvin.	I	C



Léčba srdečního selhání u pacientů s DM		
ACEI a beta-blokátory jsou indikovány u symptomatických pacientů s HFrEF a DM, aby se snížilo riziko hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí z KV příčin.	I	A
MRA jsou indikovány u pacientů s HFrEF a DM, kteří zůstávají symptomatictí navzdory léčbě ACEI a beta-blokátory, aby se snížilo riziko hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí.	I	A
U pacientů s DM se doporučuje přístrojová terapie pomocí ICD, CRT nebo CRT-D, stejně jako v běžné populaci se srdečním selháním.	I	A
ARB jsou indikovány u symptomatických pacientů s HFrEF a DM, kteří netolerují ACEI, aby se snížilo riziko hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí.	I	B
Sacubitril/valsartan je indikován místo ACEI ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí u pacientů s HFrEF a DM, kteří zůstávají symptomatictí, navzdory léčbě ACEI, beta-blokátory a MRA.	I	B
Diuretika se doporučují u pacientů s HFpEF, HFmrEF nebo HFrEF se známkami a/nebo příznaky kongesce k potlačení symptomů.	I	B
Srdeční revaskularizace CABG prokázala podobné přínosy pro snížení dlouhodobého rizika úmrtí u pacientů s HFrEF s DM a bez DM a je doporučována pro pacienty s nemocí dvou nebo tří tepen, včetně významné stenózy RIA.	I	B
Aliskiren (přímý inhibitor reninu) se nedoporučuje u pacientů s HFrEF a DM z důvodu vyššího rizika hypotenze, zhoršení renálních funkcí, hyperkalemie a cévní mozkové příhody.	III	B
Léčba DM2T snižující riziko srdečního selhání		
Inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin) se doporučují ke snížení rizika hospitalizace u pacientů s DM.	I	A
Thiazolidindiony (pioglitazon a rosiglitazon) jsou spojeny se zvýšeným rizikem výskytu srdečního selhání u pacientů s DM a nedoporučují se k léčbě DM u pacientů s rizikem srdečního selhání (nebo s předchozím srdečním selháním).	III	A
Inhibitor DPP-4 saxagliptin je spojen se zvýšeným rizikem hospitalizace pro srdeční selhání a nedoporučuje se k léčbě DM u pacientů s rizikem srdečního selhání (nebo s předchozím srdečním selháním).	III	B
Léčba arytmií u pacientů s DM		
Perorální antikoagulace s NOAC, která je výhodnější než VKA, se doporučuje u pacientů s DM starších 65 let s FS a skóre CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq 2$ , není-li kontraindikována.	I	A
a. Léčba ICD se doporučuje u pacientů s DM se symptomatickým srdečním selháním (New York Heart Association třídy II nebo III) a EF LK $\leq 35$ % po třech měsících optimální lékařské terapie, u nichž se očekává, že přežijí alespoň jeden rok s dobrým funkčním stavem. b. Léčba ICD se doporučuje u pacientů s DM se zdokumentovanou komorovou fibrilací nebo hemodynamicky nestabilní KT v nepřítomnosti reverzibilních příčin nebo do 48 hodin od IM.	I	A
Beta-blokátory jsou doporučovány pro pacienty s DM a srdečním selháním a po akutním IM s EF LK $< 40$ %, aby se zabránilo náhlé srdeční smrti.	I	A
Diagnostika a léčba onemocnění periferních tepen u pacientů s DM		
Postižení karotických tepen		
U pacientů s DM a postižením karotických tepen se doporučuje použít stejné diagnostické a terapeutické možnosti (konzervativní, chirurgické nebo endovaskulární) jako u pacientů bez DM.	I	C
Diagnostika ICHDK		
Screening ICHDK je indikován jednou ročně s klinickým vyšetřením a/nebo měřením ABI.	I	C
Edukace pacientů ohledně péče o nohy je doporučena u pacientů s DM a zejména u těch s ICHDK, i pokud jsou asymptomatictí. Včasné rozpoznání ztráty tkáně a/nebo infekce a odeslání k multidisciplinárnímu týmu <sup>c</sup> jsou nezbytné pro zachování končetiny.	I	C
ABI $< 0,90$ je diagnostický pro ICHDK bez ohledu na symptomy. V případě symptomů je indikováno další došetření včetně duplexní sonografie.	I	C
V případě zvýšeného ABI ( $> 1,40$ ) jsou indikovány i jiné neinvazivní testy včetně TBI nebo duplexní sonografie.	I	C
Duplexní sonografie je indikována jako zobrazovací metoda první volby ke stanovení anatomie a hemodynamické významnosti změn tepen dolních končetin.	I	C
CT angiografie nebo angiografie pomocí magnetické rezonance je indikována v případě ICHDK, pokud je zvažována revaskularizace.	I	C
Léčba ICHDK		
U pacientů s DM a symptomatickou ICHDK je doporučena protidiabetická léčba.	I	A

Pokud jsou pacient s DM a ICHDK ve velmi vysokém KV riziku, je doporučen cílový LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) nebo snížení LDL-C o nejméně 50 %.	I	B
U pacientů s DM s kritickou končetinovou ischemií je doporučeno stanovení rizika amputace, pro tento účel je vhodné skóre Wifl.	I	B
V případě kritické končetinové ischemie je indikována revaskularizace, pokud je možno končetinu zachránit.	I	C
<b>Prevence a léčba chronického onemocnění ledvin u pacientů s DM</b>		
Je doporučeno, aby pacienti s DM byli každoročně screenováni na onemocnění ledvin stanovením eGFR a poměru albumin/kreatinin z moči.	I	A
Těsná kontrola glykemií, cílový HbA <sub>1c</sub> (< 7,0% nebo < 53 mmol/mol) je doporučen k redukci mikrovaskulárních komplikací u pacientů s DM.	I	A
Je doporučeno, aby pacienti s hypertenzí a DM byli léčeni individuálně, cílový STK 130 mm Hg a < 130 mm Hg, pokud je tolerován, ale ne < 120 mm Hg. U starších lidí (věk > 65 let) je cílový STK v rozmezí 130–139 mm Hg.	I	A
Blokátory RAAS (ACEI nebo ARB) jsou doporučeny pro léčbu hypertenze u pacientů s DM, zejména v přítomnosti proteinurie, mikroalbuminurie nebo hypertrofie LK.	I	A
Léčba inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin nebo dapagliflozin) je asociovaná s nižším rizikem výskytu renálních cílových ukazatelů a je doporučena, pokud eGFR je 30 až < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .	I	B
<b>Péče zaměřená na pacienta u DM</b>		
Skupinové strukturované vzdělávací programy se doporučují u pacientů s DM, aby se zlepšily znalosti o DM, kontrola glykemie, zvládání nemocí a posílilo postavení pacientů.	I	A
Péče zaměřená na pacienta se doporučuje pro usnadnění sdílené kontroly a rozhodování v kontextu priorit a cílů pacienta.	I	C

ABI – index kotník-paže; ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; AKS – akutní koronární syndrom; FS – fibrilace síní; ARB – blokátor receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II; CABG – aortokoronární bypass; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years (Doubled), Diabetes mellitus, Stroke or transient ischaemic attack (Doubled), Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category; CKD – chronické onemocnění ledvin; CRT – srdeční resynchronizační terapie; CRT-D – CRT-D – srdeční resynchronizační terapie s defibrilátorem; CT – výpočetní tomografie; DAPT – duální protidestičková léčba; DES – lékový stent; DM – diabetes mellitus; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; DPP-4 – dipeptidylpeptidáza-4; DTK – diastolický krevní tlak; EAS – European Atherosclerosis Society; EKG – elektrokardiogram; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; ESC – Evropská kardiologická společnost; FPG (fasting plasma glucose) – koncentrace glukózy v plazmě ze žilní krve nalačno; GLP1-RA (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) – agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1; HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly; HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; HFmrEF – srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu; HFpEF – HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; IGT – narušená glukózová tolerance; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; KT – komorová tachykardie; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; MRA – antagonisté mineralokortikoidního receptoru; NOAC – perorální antikoagulantia mimo antagonisty vitamínu K; OGTT – orální glukózový toleranční test; PCI – perkutánní koronární intervence; PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9; RAAS – systém renin-aldosteron-angiotenzin; SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) – sodíkoglukózový kontrtransportér 2; STK – systolický krevní tlak; TBI – index palec-paže; TK – krevní tlak; VKA – antagonisté vitamínu K; Wifl – Wound, Ischaemia, and foot Infection.

<sup>a</sup> Třída doporučení. <sup>b</sup> Úroveň důkazů. <sup>c</sup> Obecně stanovený cíl pro obézní pacienty s DM je snížit přibližně o 5 % výchozí hmotnost.

<sup>d</sup> Je doporučeno, aby všichni snižovali čas trávený sedavým způsobem života tím, že naruší sedavou aktivitu středním až usilovným cvičením trvajícím 10 a více minut (široký ekvivalent 1 000 kroků). <sup>e</sup> Viz tabulku 5. <sup>f</sup> Viz 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias for non-HDL-C and apolipoprotein B targets. <sup>g</sup> Včetně diabetologa a cévního specialisty. <sup>h</sup> Viz tabulku 8.

## Literatura\*

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Originální verze je volně dostupná na webu <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases-developed-with-the-EASD> a vyšla v časopise Eur Heart J 2020;41:255–323.

\* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu ESC.<sup>1</sup>