Původní sdělení | Original research article

Změny úrovně sekundární prevence ischemické choroby srdeční mezi lety 1995 a 2012 v České republice. Porovnání studií EUROASPIRE I, II, III a IV

(The changes in cardiovascular prevention practice between 1995 and 2012 in the Czech Republic. A comparison of EUROASPIRE I, II, III and IV study)

Otto Mayer jr.^{a,b}, Jan Bruthans^{a,b}, Katarína Timoracká^{a,b}, v zastoupení
investigátorů studií EUROASPIRE I–IV v České republice¹

^a II. interní klinika a Biomedicínské centrum (UniMeC), Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

^b Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Thomayerova nemocnice, Praha, Česká republika

¹ Seznam českých investigátorů studií EUROASPIRE I–IV je uveden v oddílu Poděkování.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 6. 11. 2013

Přepřeván: 21. 1. 2014

Přijat: 28. 1. 2014

Dostupný online: 5. 3. 2014

Klíčová slova:

Doporučení

EUROASPIRE

Ischemická choroba srdeční

Mortalita

Sekundární prevence

SOUHRN

Lze považovat za definitivně prokázané, že pacienti s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) profitují z náležitě prováděné sekundární prevence. Cílem série studií EUROASPIRE bylo zhodnotit, nakolik byly principy sekundární prevence, definované dle pravidelně aktualizovaných doporučení, implementovány do klinické praxe. Cílem této analýzy bylo stanovit vývoj adherence k doporučeným hodnotám a korespondující mortalitní změny v průběhu 16 let u pacientů s manifestní ICHS.

Čtyři nezávislé sondy byly realizovány v letech 1995/1996, 1999/2000, 2006/2007 a 2012/2013, kdy byli vždy identifikováni a následně vyšetřeni pacienti mladší 71 let, hospitalizovaní přinejmenším šest měsíců před tím pro akutní koronární příhodu či revaskularizaci.

Porovnávání souborů zahrnovalo 331, 410, 421 a 372 subjektů. Preskripce základní farmakoterapie se v průběhu sledovaného období zásadně zlepšila, zejména v případech statinů narostla více než 12krát (ze 7,3 % na 93,3 %). Podíl pacientů s koronární revaskularizací stoupl ze 49 % na 95 %. Prevalence hypercholesterolemie a špatně kontrolovaného krevního tlaku signifikantně poklesla z 87 % na 39 % a z 64 % na 40 %, respektive desetiletá celková mortalita statisticky významně klesla mezi roky 1995 a 1999 z 28 % na 18 %. Na druhé straně podíl aktivních kuřáků se významněji nezměnil a prevalence manifestního diabetu dokonce stoupla více než dvojnásobně.

Souhrnně, přestože se v některých jednotlivých faktorech adherence k cílovým hodnotám výrazně zlepšila, globální dosažení doporučených principů sekundární prevence zůstává stále nedostatečné, ovšem podobně jako v ostatních evropských zemích.

© 2014, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Adresa: Doc. MUDr. Otto Mayer jr., CSc., II. interní klinika a Biomedicínské centrum (UniMeC), Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Edvarda Beneše 13, 301 00 Plzeň-Bory, e-mail: mayero@fnplzen.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2014.01.008

ABSTRACT

Definite evidence has been established, that coronary patients benefit from appropriate secondary prevention. A series of EUROASPIRE surveys evaluated the level of implementation of coronary heart disease (CHD) prevention Guidelines. We aimed to evaluate the changes in adherence to treatment targets during 16 years and to compare the mortality in Czech patients with manifest CHD.

Four independent descriptive surveys were undertaken in 1995/1996, 1999/2000, 2006/2007 and 2012/2013. Consecutive patients less than 71 years of age suffering for acute coronary event and/or revascularization procedure were identified and examined at least 6 months afterwards.

The study population included 4 series of 331, 410, 421 and 372 patients.

The prescription of basic pharmacotherapy markedly improved, namely use of statins increased more than 12 times (from 7.3 to 93.3%). Proportion of patients who underwent revascularization increased from 49% to 95%. Prevalence of hypercholesterolemia and raised blood pressure significantly decreased from 87% to 39% and from 64% to 40%, respectively. 10-year all-cause mortality rates decreased significantly between 1995 and 1999 from 28 to 18%. On the other hand, proportion on smoking did not change significantly, while prevalence of overt diabetes increased more than twice. In conclusion, in spite of the fact that the compliance with the recommendations for secondary prevention markedly improved in single factors, global achievement of desired target remained rather unsatisfactory, likewise in other European countries.

Keywords:

Coronary heart disease
EUROASPIRE
Guidelines
Mortality
Secondary prevention

Úvod

Deklarovaným konečným cílem sekundární prevence ICHS je redukovat riziko fatality i recidivy kardiovaskulární příhody, prodloužit individuální dobu života a zlepšit jeho kvalitu u osob postižených touto chorobou. Základní principy, jak dosáhnout tohoto cíle, jsou extenzivně definovány sérií pravidelně obnovovaných tzv. Společných evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob již od roku 1994 [1–4]. Filozofií projektu EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events) je pravidelně auditovat, nakolik jsou tyto principy reálně implementovány do klinické praxe, a to především ve smyslu adherence k doporučeným cílovým hodnotám léčby. Tento dlouhodobý projekt zahájila studie EUROASPIRE I [5] realizovaná v letech 1995–1996 v devíti evropských zemích, pokračoval studií EUROASPIRE II [6] v letech 1999–2000 zahrnující již 15 zemí, EUROASPIRE III [7] v letech 2006–2007 22 a nakonec zatím poslední EUROASPIRE IV v letech 2012–2013 provedenou dokonce již v 25 evropských zemích. Česká centra byla součástí tohoto projektu od samého počátku.

Od politických změn v roce 1989 se české zdravotnictví výrazně zlepšilo. Používání moderních technologií, před touto změnou v širším měřítku prakticky nedostupných, dramaticky narostlo, přičemž v kardiovaskulární medicíně to bylo od počátku nejzřetelnější. Dostupnost pokročilé farmakoterapie se prakticky srovnala se západní Evropou, revaskularizační procedury se staly běžnými prakticky u všech pacientů s manifestní ICHS. Z epidemiologického hlediska očekávatelná délka života narostla o více než deset let a celkově se životní styl populace již během 90. let kompletně změnil.

Cílem předkládané analýzy je doložit, nakolik se (ve světle výše popsanych okolností) změnila praxe při skutečné realizaci sekundární prevence ICHS ve smyslu předepisované farmakoterapie a skutečné adherence k doporučeným hodnotám mezi lety 1995 a 2012 a nakolik byly provázeny korespondující změnou mortality těchto pacientů.

Metoda

Design studie a studovaná populace

Předložená analýza byla koncipována jako deskriptivní průřezové šetření, srovnávající čtyři nezávislé, identicky selektované soubory pacientů s klinicky manifestní a stabilizovanou ischemickou chorobou srdeční, vyšetřené v letech 1995–1996, 1999–2000, 2006–2007 a 2012–2013 jako české vzorky studií EUROASPIRE I, II, III a IV. Výběr vzorku je detailně popsán jinde [5–7]. Zkráceně, v každé jednotlivé studii byli vždy retrospektivně identifikováni pacienti mladší 71 let (v době přijetí k hospitalizaci) spadající do některé z následujících diagnostických kategorií podle závěrečné diagnózy v propouštěcí zprávě: akutní nebo elektivní koronární bypass či perkutánní koronární angioplastika, akutní infarkt myokardu nebo prokázaná koronární ischemie (dle závěru ošetřujícího lékaře). Nábor pacientů byl zahájen u nejnovějších případů, ale ne dříve než šest měsíců po příslušné hospitalizaci a pokračoval zpětně v čase, dokud nebylo vždy dosaženo počtu 525 pacientů (studie EUROASPIRE III a IV zahrnovaly kromě toho ještě separátní nábor pacientů ve věku 71–80 let, ovšem tyto subjekty nebyly do této analýzy zařazeny, aby nedocházelo k věkové diskrepanci srovnávaných souborů). Všechny čtyři studie byly realizovány ve stejných centrech, tj. ve Fakultní nemocnici Plzeň a Institutu klinické a experimentální medicíny, které představují zdravotnická zařízení univerzitního typu poskytující všechny typy kardiologické péči (tj. péči o akutní stavy ICHS, intervenční kardiologii a kardiochirurgii) se spádovou oblastí více než 500 000 obyvatel.

Vyšetřovací postupy

Všechny vyšetřovací postupy byly realizovány podle standardního protokolu studie EUROASPIRE (EA) a opět jsou detailně popsány jinde [5–7]. Vyšetření obsahovalo základní demografické charakteristiky, individuální rodinnou a osobní anamnézu kardiovaskulárních onemocnění, detailní informace o životním stylu a užívané farmakoterapii. Dále byly provedeny následující vyšetřovací postupy: měření tělesné výšky a hmotnosti v lehkém spodním prádle pomocí automatických vah Seca 707 (ve studiích EA I a II) či Seca

701 (EA III a IV) s připojeným měřidlem (váhy byly náležitě zkalibrovány vždy před zahájením každé ze studií). Obvod pasu byl měřen ocelovou krejčovskou mírou v místě největšího objemu trupu. Krevní tlak (TK) byl zprůměrován ze dvou měření vsedě pomocí automatického sphygmomanometru (Takeda UA-731 ve studiích EA I, Omron 711 v EA II, Omron M5-I v EA III a Omron M6 v EA IV) na pravé ruce a pomocí příslušně široké manžety. Série srovnávacích studií byla provedena ke zjištění srovnatelnosti naměřených hodnot z jednotlivých zařízení získaných ze sta náhodných párových měření, na základě čehož byly následně individuální změřené hodnoty systematicky adjustovány na zjištěný rozdíl (který však činil maximálně $-0,95/+2,64$ mm Hg). Počet vydechaných částic oxidu uhelnatého byl měřen pomocí přístroje Smokerlyser (Bedfont Scientific, UK) k verifikaci udávaného kuřáckého habitu. Odběr krve byl realizován z venepunkce po přinejmenším 12hodinové lačnění. Laboratorní vyšetření zahrnovalo stanovení celkového (TC) a HDL cholesterolu (HDL), triglyceridů (TG) a glukózy (GLU) a bylo realizováno vždy v centrální laboratoři příslušné studie EA. LDL cholesterol byl vypočten pomocí Friedewaldovy rovnice, tj. $LDL = TC - HDL - (TG/2,22)$. Vzájemná srovnatelnost metodik stanovení byla opět testována pomocí opakovaných analýz a všechny detaily jsou opět popsány jinde [5–7].

Zpracování dat

Mortalita subjektů byla zjišťována k 31. 5. 2012 na základě databáze Ústavu zdravotnických informací a statistiky, včetně udávané primární příčiny úmrtí. Data byla statisticky analyzována pomocí softwaru STATISTICA 8. Kontinuální proměnné byly kategorizovány vždy s ohledem na cílové hodnoty podle doporučení platných v době vyšetření (tj. první, druhá, třetí a čtvrtá společná evropská doporučení [1–4]) a příslušné definice jsou uvedeny vždy v relevantních sekcích. Všechna data jsou shromažďována v souladu se zákonem na ochranu osobních dat, celá studie byla vedena podle zásad správné klinické praxe.

Obr. 1 – Trendy v adhezenci k cílovým hodnotám jednotlivých rizikových faktorů, platným v době vyšetření (jak byly definovány 1., 2., 3. a 4. doporučeními [1–4])

Následující definice rizikových faktorů byly použity ve studiích EA I, EA II, EA III a EA IV: obezita: BMI ≥ 30 kg/m²; špatně kontrovaná hypertenze: TK $\geq 140/90$, $140/90$, $140/90$ či $130/80$ u diabetiků a $130/80$ mm Hg; zvýšený celkový/LDL cholesterol: TC ≥ 5 , LDL ≥ 3 , LDL $\geq 2,5$ a LDL $\geq 2,5$ mmol/l; nízký HDL cholesterol: HDL < 1 u mužů nebo HDL $< 1,1$; 1, 1,2 a 1,2 mmol/l, respektive u žen; hypertriglyceridemie: TG $\geq 2,3$; 2, 1,7 a 1,7; neadekvátní glykemie nalačno ≥ 7 ; 6,1; 6,1 a 6,1.

Všichni probandi podepsali informovaný souhlas a protokol byl vždy schválen příslušnou etickou komisí.

Výsledky

Celkem bylo zhodnoceno vždy 525 chorobopisů v každé z porovnávaných studií, zatímco 331, 410, 421 a 372 pacientů podstoupilo interview a vyšetření; response tedy činila 63,0 %, 78,1 %, 80,26 % a 70,9 %. Tabulka 1 shrnuje základní

Tabulka 1 – Průřezové základní charakteristiky a rizikový profil českých pacientů s manifestní ischemickou chorobou srdeční mladších 71 let, vyšetřených v rámci studií EUROASPIRE I, II, III a IV (průměr [standardní odchylka])

	Spojená data	Spojená data EA I–III	EA I (1995–1996)	EA II (1999–2000)	EA III (2006–2007)	EA IV (2012–2013)	p pro trend (EA I–IV)
n	1 534	1 162	331	410	421	372	
Věk	60,3 (7,8)	59,6 (7,79)	59,0 (8,5)	59,2 (7,8)	60,3 (7,0)	62,3 (7,4)	< 0,0001
Pohlaví (% mužů)	77,4	75,5	70,7	73,4	81,1	83,3	< 0,0001
Vyšetřen(a) po příhodě (roků)*	1,44 (0,58)	1,50 (0,55)	1,57 (0,53)	1,76 (0,54)	1,16 (0,41)	1,28	< 0,0001
Koronární revaskularizace	75,5	74,3	48,8	72,7	95,7	95,4	< 0,0001
Aktuální kouření (%)	22,3	22,4	24,6	19,8	22,7	21,8	0,39*
Body mass index (kg/m ²)	29,3 (4,5)	29,3 (4,55)	28,6 (4,2)	29,5 (4,6)	29,3 (4,5)	29,5 (4,3)	< 0,0009*
Obvod pasu (cm)	101,2 (11,9)	100,0 (11,8)	98,0 (11,7)	99,3 (11,2)	102,1 (11,1)	104,8 (11,6)	< 0,0001*
Systolický TK (mm Hg)	140,0 (20,4)	141,5 (20,9)	144,1 (22,2)	136,5 (20,2)	145,0 (20,0)	135,5 (17,9)	< 0,0001*
Diastolický TK (mm Hg)	83,9 (11,3)	84,4 (11,5)	87,5 (11,4)	80,7 (10,5)	85,5 (11,8)	82,3 (10,4)	< 0,0007*
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,01 (1,28)	5,23 (1,29)	5,41 (0,91)	5,70 (1,24)	4,62 (1,33)	4,36 (1,01)	< 0,0001*
HDL cholesterol (mmol/l)	1,20 (0,33)	1,23 (0,34)	1,20 (0,33)	1,24 (0,40)	1,23 (0,30)	1,14 (0,25)	0,09*
LDL cholesterol (mmol/l)	2,98 (1,09)	3,18 (1,08)	3,40 (0,82)	3,68 (1,09)	2,55 (0,91)	2,37 (0,80)	< 0,0001*
Triglyceridy (mmol/l)	1,88 (1,49)	1,89 (1,57)	1,97 (1,25)	1,72 (0,93)	1,93 (2,14)	1,89 (1,14)	0,21*
Glykemie nalačno (mmol/l)	6,97 (2,41)	6,97 (2,50)	6,53 (2,46)	6,90 (2,33)	7,31 (2,50)	6,68 (2,09)	< 0,02*

* p adjustováno na věk a pohlaví; * doba mezi zařazovací koronární příhodou či revaskularizací a interview v rámci studie. HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě; LDL – lipoproteiny o nízké hustotě; TK – krevní tlak.

Tabulka 2 – Non-adherence k cílovým hodnotám definovaným dle 1., 2., 3. a 4. společných doporučení pro kardiovaskulární prevenci [1–4] a užívaná základní medikace v české části studií EUROASPIRE I, II, III a IV (%)

	EA I	EA II	EA III	EA IV	p pro trend
Nadváha					
BMI ≥ 25 kg/m ²	82,3	87,4	85,2	86,6	0,43
BMI ≥ 30 kg/m ²	32,9	40,2	38,4	43,8	< 0,002
BMI ≥ 40 kg/m ²	1,5	2,2	3,7	2,2	0,06
Zvýšený obvod pasu					
Zóna 1 (94–101 ^m /80–87 ^z cm)	27,8	26,8	27,6	21,0	< 0,03
Zóna 2 ($\geq 102^m/\geq 88^z$ cm)	50,8	52,5	56,7	68,3	< 0,0001
Zvýšený krevní tlak					
STK ≥ 140 a/nebo DTK ≥ 90 mm Hg	63,7	43,6	60,1	39,5	< 0,0001
STK ≥ 140 a/nebo DTK ≥ 90 <i>nebo</i>					
STK ≥ 130 a/nebo DTK ≥ 80 u diabetiků ⁺	69,2	49,5	70,6	55,4	< 0,0001
STK ≥ 130 a/nebo DTK ≥ 80	83,8	73,4	83,5	74,5	< 0,0001
STK ≥ 180 a/nebo DTK ≥ 110 mm Hg	18,4	6,7	11,9	5,1	< 0,0001
Hypercholesterolemie					
TC $\geq 4,5$ mmol/l	85,2	86,6	47,9	40,1	< 0,0001
TC ≥ 5 mmol/l	66,0	72,9	27,9	22,5	< 0,0001
LDL ≥ 2 mmol/l	95,9	95,4	74,2	64,0	< 0,0001
LDL $\geq 2,5$ mmol/l	87,3	88,5	48,1	38,6	< 0,0001
LDL ≥ 3 mmol/l	67,2	75,9	25,4	17,6	< 0,0001
Nízký HDL cholesterol					
HDL < 1 ^m či 1,2 ^z mmol/l	35,7	29,4	32,6	35,1	0,65
HDL < 1 mmol/l	30,2	24,7	27,1	30,1	0,91
HDL < 1 ^m či 1,1 ^z mmol/l	32,3	27,2	27,9	32,9	0,46
Hypertriglyceridemie					
TG $\geq 1,7$ mmol/l	49,8	38,8	45,2	44,2	0,80
TG $\geq 2,0$ mmol/l	36,1	29,4	29,5	30,4	0,43
TG $\geq 2,3$ mmol/l	27,5	20,1	23,6	22,8	0,77
Porušený glukózový metabolismus					
Glykemie $\geq 6,1$ mmol/l	41,6	56,3	72,4	59,9	< 0,0001
Glykemie ≥ 7 mmol/l	20,2	23,8	36,2	37,9	< 0,0001
Manifestní diabetes ⁺	23,4	25,1	45,7	47,7	< 0,0001
Porušená glykemie nalačno ⁺⁺	19,7	31,5	30,7	16,5	< 0,0001
Užívaná základní medikace					
ASA (%)	80,7	87,2	88,4	90,6	< 0,0002
ASA nebo antikoagulancia (%)	87,9	87,5	93,1	94,6	< 0,0001
Jakékoliv antihypertenzivum (%)	79,9	90,2	94,5	98,4	< 0,0001
Beta-blokátor (%)	56,7	74,0	88,1	86,8	< 0,0001
ACEI nebo ARB (%)	23,8	46,9	73,9	80,6	< 0,0001
Jakákoliv hypolipidemická léčba (%)	28,0	56,8	88,5	94,1	< 0,0001
Statiny (%)	7,3	38,6	83,1	93,3	< 0,0001
Antidiabetika (%)	9,8	12,3	18,5	29,6	< 0,0001

ACEI – inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin; ARB – blokátor receptoru AT₁ pro angiotensin II; ASA – kyselina acetylsalicylová; BMI – body mass index; DTK – diastolický krevní tlak; ^m – muži; STK – systolický krevní tlak; TC – celkový cholesterol; ^z – ženy; ⁺ glykemie nalačno ≥ 7 mmol/l nebo léčba antidiabetiky; ⁺⁺ glykemie nalačno 6,1–6,9 mmol/l bez léčby antidiabetiky.
p adjustováno na věk a pohlaví.

demografické a klinické charakteristiky respondentů v jednotlivých čtyřech souborech, dále u spojených celkových dat a spojených souborů EA I–III (tj. subjekty zařazené do mortalitní analýzy). Osoby v souborech EA III a IV byly mírně starší a zahrnovaly více mužů než soubory EA I a II (proto jsou všechna porovnání systematicky adjustována na věk a pohlaví).

Prevalence aktuálního kouření se v průběhu sledovaného období neměnila, zatímco body mass index (BMI) a obvod pasu signifikantně narůstaly. Při srovnání EA I a IV jak systolický (STK), tak diastolický (DTK) krevní tlak významně poklesl v průměru o 9/5 mm Hg. Stejně tak významný sestupný trend vykazoval celkový a LDL cholesterol, zatímco HDL a triglyceri-

dy zůstaly v podstatě bez změny. Významný vzestup byl pozorován v lačné glykemii mezi EA I a III, zatímco v souboru EA IV již vykazoval naopak mírný pokles. Podíl pacientů, kteří podstoupili nějakou formu koronární revaskularizace (aorto-koronární bypass [CABG] nebo perkutánní transluminální koronární angioplastiku [PTCA] v rámci akutní koronární příhody i elektivně), rovněž v průběhu sledovaného období stoupl více než dvojnásobně až na přibližně 95 % pacientů.

Základní rizikové faktory byly dále kategorizovány podle cílových hodnot definovaných dle doporučení platných v době vyšetření (tj. podle studie 1., 2., 3. a 4. společných evropských doporučení) a non-adherence k těmto hodnotám (tj. % zastoupení pacientů překračující tuto hodnotu) je uvedena v tabulce 2. Jak se dalo předpokládat, zejména prevalence hypercholesterolemie (cílové hodnoty lipidů se v průběhu let výrazně měnily, hodnoty korespondující s platným doporučením v době vyšetření jsou tedy uvedeny tučně) a špatně kontrolovaného krevního tlaku výrazně klesla v průběhu sledovaného období. Naopak prevalence obezity, zvýšeného obvodu pasu a zejména všech kategorií poruch glukózového metabolismu je na významném vzestupu. Souhrnně je adherence k cílovým hodnotám skutečně platným v době vyšetření dle odpovídajících doporučení ještě uvedena na obrázku 1.

Preskripce základní farmakoterapie v sekundární prevenci je rovněž uvedena v tabulce 2 a vykazuje konzistentní vzestup ve všech sledovaných kategoriích. Nejmarkantnější vzestup jsme mohli pozorovat v preskripci statinů, kde vzestup byl více než dvanásobný.

Mortalita byla zjišťována u souboru 1 162 probandů studií EA I–III, základní charakteristiky toho částečného souboru jsou rovněž uvedeny v tabulce. Celkem v této skupině k 31. 5. 2012 zemřelo 301 pacientů při mediánu (interkvartilovém rozpětí) sledování 9,23 (5,60–12,59) roku, z čehož 186 zemřelo z kardiovaskulární příčiny (podle ICD-10 diagnózy uvedené jako primární příčina úmrtí na úmrtním listu). Časově standardizované (celkové a některé specifické) mortality jsou uvedeny v tabulce 3. Pětiletá celková a kardiovaskulární mortalita se signifikantně mezi jednotlivými studiemi nelišila, i když nesignifikantní trend k poklesu je možno pozorovat mezi EA I a II. Desetiletá mortalita (sta-

novitelná pouze pro soubory EA I a II) výrazně klesla mezi roky 1996 a 2000, nicméně paradoxně tento rozdíl lze spíše přičíst na vrub poklesu mortality na malignity než nesignifikantnímu poklesu kardiovaskulární mortality.

Diskuse

Naše studie představuje srovnání čtyř nezávislých souborů pacientů s manifestní ICHS, tj. po prodělaném akutním koronárním syndromu nebo koronární revaskularizaci. Jejím primárním cílem bylo objektivizovat, jak se změnila péče o české pacienty s ICHS v chronickém stabilizovaném stadiu v průběhu více než 16 let. Zpravidla analýza přináší směr příznivých i méně příznivých zjištění. Za vysoce příznivý můžeme považovat vzestup preskripce všech lékových skupin s prokázaným užitektem v sekundární prevenci, což je nejmarkantnější u statinů. Ostatní lékové skupiny (kyselina acetylsalicylová, beta-blokátory a inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin [ACEI] nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II) jsou předepisovány u 80–95 % pacientů s ICHS, čímž jsme pravděpodobně blízko vrcholu možností (s ohledem na eventuální kontraindikace a compliance pacientů). „Odvracenou stranou“ farmakoterapie v sekundární prevenci je mnohdy nedostatečné dávkování vedoucí k neadekvátnímu množství pacientů dosahujících předepsaných cílových hodnot příslušného léčebného parametru či v některých případech používání dávek, o jejichž užtku neexistují důkazy. Například přes 15% nárůst v celkové preskripci antihypertenziv mezi EA I a EA III, kontrola hypertenze se ve stejném období prakticky nezměnila (k tomu došlo až v posledním období 2006–2012), což lze pravděpodobně připsat na vrub suboptimálnímu dávkování.

Za vynikající lze považovat trend v revaskularizačních metodách, kdy více než 95 % pacientů vyšetřených v EA III a IV podstoupilo některou z forem koronární revaskularizace a absolutní většina (více než 90 %) pacientů s akutním infarktem myokardu podstoupí PTCA již v akutní fázi. Na druhé straně nevyužitý plný potenciál sekundární prevence může vést k tomu, že individuální přínos z této pracované strategie léčby v akutní fázi nebude takový, jaký bychom očekávali.

Tabulka 3 – Celková a specifické mortality u pacientů vyšetřených v rámci studií EUROASPIRE I, II a III (%)

	EA I (1995–1996)	EA II (1999–2000)	EA III (2006–2007)	p
Celková mortalita				
Jednoroční	1,7	2,2	1,7	0,58
Dvouletá	5,3	3,7	2,6	0,052
Pětiletá	12,2	8,1	9,5	0,47
Desetiletá	27,7	17,9	–	< 0,002
Mortalita na kardiovaskulární choroby				
Jednoroční	1,7	1,5	1,0	0,14
Dvouletá	2,3	2,7	1,4	0,38
Pětiletá	5,3	5,4	5,5	0,42
Desetiletá	14,9	11,3	–	0,14
Mortalita na malignity				
Pětiletá	4,6	2,0	3,6	0,27
Desetiletá	7,9	3,4	–	< 0,009

p adjustováno na věk a pohlaví.

Léčba dyslipidemií se rovněž zásadně zlepšovala po celou dobu sledování a toto je celkem s jistotou připisatelné na vrub právě rozšíření preskripce statinů, včetně novější generace s vyšším hypolipidemickým potenciálem. Cílové hodnoty LDL (jak byla definována odpovídajícími doporučeními, tj. méně než 2,5) bylo ve studii EA IV dosaženo přibližně u tří pětín či všech pacientů (v případě tzv. volitelného cíle méně než 2 mmol/l, který tato doporučení definovala, byla situace již daleko méně potěšitelná). Recentní pátá společná doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob [8] však snížila cílovou hodnotu LDL na < 1.8 mmol/l. Tento nový přísnější cíl je podložen velmi přesvědčivými důkazy [9] a stává se náročnou výzvou – v našem souboru v posledním období dosahovalo tohoto cíle pouze asi 23 % pacientů. Je tedy celkem jasné, že agresivnější dávkování statinů bude k dosažení tohoto nového cíle zcela nezbytné. Dávkovací zvyklosti u hypolipidemik ve studii EA III byly extenzivněji analyzovány v naší předcházející studii [10]. Pouze méně než 5 % pacientů bylo léčeno dávkou statinu ekvivalentní 80 mg simvastatinu (a žádný neužíval maximální dostupnou dávku, tj. ekvivalentní 80 mg atorvastatinu), zatímco až 38 % bylo léčeno naopak substandardní dávkou (ekvivalentní 20 mg simvastatinu), přestože v celém souboru až 43 % pacientů nedosáhlo v té době platné cílové hodnoty LDL < 2,5 mmol/l. Dobrou zprávou je, že mezi lety 2006 a 2012 se dávkovací zvyklosti zlepšily, neboť data z EA IV ukazují, že cca 56 % pacientů je nyní léčeno alespoň dávkou ekvivalentní 40 mg atorvastatinu. Nicméně stále pouze 1,8 % bylo léčeno maximální dostupnou dávkou (tj. 80 mg atorvastatinu či 40 mg rosuvastatinu). Otázkou zůstává, která nová hypolipidemika jsou vhodná pro kombinační léčbu. Ezetimib vykazuje další asi 20–25 % potenciál ke snížení LDL po přidání ke statinu, nicméně tato kombinace stále ještě nemá důkaz dlouhodobého užitku (a tato data nebudou k dispozici dříve než příští rok). Velmi nadějná jsou v tomto kontextu nová hypolipidemika třídy inhibitorů PCSK-9 (proproteinů konvertázy subtilisin/kexin typ 9), avšak opět důkaz přínosu z hlediska mortality nebudeme mít dříve než v letech 2016–2017. Nedostatečná preskripce vysokodávkovaného statinu tedy představuje pravděpodobně největší nevyužitý potenciál sekundární prevence v současné klinické praxi.

Za alarmující lze označit trendy u diabetu a dalších stavů souvisejících s poruchou glukózového metabolismu. Prevalence diabetu 2. typu u našich pacientů s ICHS vzrostla mezi lety 1995 a 2012 více než dvojnásobně na takřka 48 %, k čemuž nutno připočítat ještě dalších 17 % pacientů vykazujících porušenou glykemii nalačno jako prediabetický stav. Tento trend do velké míry kopíruje současný trend v obecné populaci a zasluhuje si analyzovat a diskutovat více do detailu (mimo jiné také v tomto vydání *Cor et Vasa*).

Kuřácký habitus se v průběhu sledovaného období rovněž prakticky nemění a cca 20 % vyšetřených pacientů s ICHS zůstává aktivními kuřáky. Žádný z kuřáků nevěděl, že by byl po koronární příhodě či revaskularizaci léčen nějakou z forem podpůrné terapie (jako je bupropion či vareniclin), a naprostá většina bývalých kuřáků přestala kouřit bezprostředně po infarktu myokardu či po revaskularizaci sama od sebe. Souhrnně lze konstatovat, že přístup k problematice kouření v sekundární prevenci zůstává v podstatě nihilistický a není vidět ani jakýkoliv trend ke zlepšení. Důležitou roli zde hraje i legální vakuum ve smyslu chybějící „době přiměřené“ protikuřácké legislati-

vy v České republice a obecně velmi benevolentní přístup celé společnosti (včetně jejích špiček) k tomuto problému.

Protože česká centra byla součástí projektu EUROASPIRE od samého začátku, máme nyní unikátní možnost porovnat trendy v naší republice s tím, co se ve stejné době odehrávalo v západní Evropě [11,12]. Obecně řečeno, trendy v jednotlivých rizikových faktorech u nás (respektive jejich kontrole) v podstatě kopírují vývoj v těchto rozvinutějších zemích (což je asi dobrá zpráva). V řadě faktorů, jako je kontrola hypertenze, prevalence kouření, se pohybujeme blízko průměru (či jsme na tom dokonce o něco lépe). Relativně velmi dobrou pozici máme v preskripci hypolipidemik a ACEI (což je asi díky specifikům našeho zdravotního systému, zejména prakticky stoprocentní úhradě zdravotním pojištěním), zatímco naopak relativně horší situace je u nás v prevalenci diabetu a obezity (i když nutno zdůraznit, že diabetes je na vzestupu prakticky ve všech evropských zemích).

Druhou částí naší studie byla analýza mortality. Celkově bylo možno pozorovat sestupný trend v celkové mortalitě, přestože statistické významnosti dosáhl tento rozdíl pouze při srovnání desetileté mortality ve studiích EA I a II. Navíc zůstává sporné, zdali tento pokles lze přičíst lepší zdravotní péči v akutní fázi a/nebo sekundární prevenci, neboť rozdíly v kardiovaskulární mortalitě nebyly statisticky významné (paradoxně na rozdíl od malignit). Problém je v tom, že nejsme schopni individuálně posoudit jednotlivé případy úmrtí bez příslušné podpůrné dokumentace jednotlivých kasuistik a zůstáváme odkázáni na správnost diagnózy uvedené na ohledávacím listě jako primární příčina úmrtí (která v řadě případů, kdy pacient zemřel doma, je asi sporná). Na druhé straně nutno konstatovat, že mortalita námi sledovaných pacientů s ICHS je velmi příznivá a ve skutečnosti se pohybuje již dosti blízko populačním hodnotám.

Naše analýza má samozřejmě řadu limitací. Zařazení pacientů vesměs pocházejí z oblastí kolem velkých zdravotnických center, a nejsou tedy asi plně reprezentativním vzorkem pacientů s ICHS v České republice. Skutečná realita může být tedy o něco horší. Limitací mortalitní analýzy zase je, že zahrnuje pouze stabilizované pacienty, kteří přežili minimálně šest měsíců po koronární příhodě či revaskularizaci (pacienti byli vyšetřeni v mediánu 1,42 roku po zařazovací příhodě), a tedy celkově vykazují pravděpodobně nižší mortalitní riziko (neboť nejtěžší případy zemřely ještě před vyšetřením). Rovněž nemáme žádné informace o rekurentních nefatálních koronárních příhodách.

Dostí komplikovaným problémem interpretace výsledků může být, že doporučené cílové hodnoty se v průběhu sledovaného období (mezi prvními a čtvrtými společnými doporučeními) dosti výrazně měnily a k posouzení globálních trendů praktické realizace sekundární prevence musíme často porovnávat různé definované veličiny. Takto např. cílová hodnota krevního tlaku byla v prvních a druhých doporučeních definována jako >140/90, zatímco ve třetích doporučeních jako > 140/90 či > 130/80 u diabetiků a >130/80 u všech pacientů v sekundární prevenci ve čtvrtých doporučeních (nakonec se paradoxně vrátila k hodnotě 140/90 v těch nejnovějších doporučeních) [1–4,8]. Ještě větší změny bylo možno pozorovat u definice cílové léčby lipidů. První doporučení byla založena převážně ještě na celkovém cholesterolu (a cílová hodnota < 5 nebyla ani příliš akcentována), zatímco ta později vydaná již na LDL (LDL

< 3 ve druhých doporučeních, LDL < 2,5 ve třetích nebo čtvrtých, a dokonce < 1,8 v těch recentních). Proto jsme v tabulce 2 uvedli všechny cílové hodnoty, které připadají v úvahu (přestože řada z nich nebyla v době vyšetření ještě či již aktuální) a na obrázku 1 uvádíme adherence jednotlivých rizikových faktorů k hodnotám skutečně platným v době vyšetření (od kterých by se měla odvíjet i klinická praxe). Dalším problémem může být, že studie EA IV probíhala v době, kdy již několik měsíců byla vydána pátá (zatím poslední) doporučení. Lze ovšem předpokládat, že tato doporučení byla v době realizace vyšetření ještě zcela minimálně implementována do praxe, a proto jsme použili pro kategorizaci rizikového profilu čtvrtá doporučení, která pravděpodobně klinickou realitu odrážela lépe.

Manifestní diabetes byl pro účely naší analýzy definován jako glykemie nalačno ≥ 7 mmol/l a/nebo antidiabetická léčba. Tato definice ovšem pravděpodobně mírně podhodnocuje klinickou realitu, neboť nepokrývá pacienty, kteří dosáhli hodnot < 7 mmol/l pouze pomocí nefarmakologických opatření. Podobně tato definice nezahrnuje pacienty, kteří sice vykazují lačnou glykemii ještě < 7, ale po zátěži glukózou by již splňovali kritéria diabetu (orální glukózový toleranční test byl prováděn pouze ve studii EA IV a tato data nebyla pro tuto analýzu použita). Předpokládáme ovšem, že převážná většina těchto pacientů spadá v tomto uspořádání nyní do kategorie porušená glykemie nalačno.

Závěrem je tedy možno konstatovat, že klinická praxe v realizaci sekundární prevence se mezi roky 1995 a 2012 výrazně zlepšila z hlediska preskripce základní farmakoterapie a proporce revaskularizačních zákroků. Na druhé straně kontrola rizikového profilu k doporučeným cílovým hodnotám zůstává daleko optimálnímu stavu. Mortalita u stabilizovaných pacientů v sekundární prevenci je příznivě nízká, ale pro tuto chvíli nemůžeme potvrdit další významnější pokles.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři vylučují jakýkoli střet zájmů.

Financování

Předkládaná analýza byla realizována za grantové podpory Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR (NT 13186) a v rámci Programu rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (projekt P36).

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Celá studie byla vedena podle zásad správné klinické praxe. Protokol studie byl schválen místní etickou komisí.

Informovaný souhlas

Všichni účastníci studie dobrovolně souhlasili s účastí ve výzkumném projektu a podepsali informovaný souhlas.

Poděkování

Použili jsme dat z předcházejících studií EUROASPIRE, realizovaných pod záštitou Evropské kardiologické společnosti (ESC). Projekt EUROASPIRE byl do České republiky přinesen z iniciativy prof. Jaroslava Šimona (zemřel v roce 2010), tehdy člena Pracovní skupiny preventivní kardiologie ESC, která tento projekt spustila.

Zejména bychom ale chtěli poděkovat všem spolupracovníkům, kteří s námi v posledních 17 letech jednotlivé studie EUROASPIRE I–IV realizovali (podle abecedy): ** V.

Adámkové, ** J. Bělohoubkovi, *R. Cífkové, J. Filipovskému, J. Jeschkemmu, ** M. Galovcové, P. Hamanovi, J. Hrbkové, * A. Krajčoviechové, M. Patraulea, ** M. Plaskové, H. Rosolové, J. Seidlerové, ** Z. Skodové, K. Timoracké, P. Vágovičové, J. Vaňkovi a * P. Wohlfartovi

(II. interní klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň; * Centrum kardiologické prevence, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Thomayerova nemocnice, Praha; ** Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Praha).

Literatura

- [1] K. Pyörälä, G. De Backer, I. Graham, et al., Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension, *European Heart Journal* 15 (1994) 1300–1331.
- [2] D. Wood, G. De Backer, D. Faergeman, et al., Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention, *European Heart Journal* 19 (1998) 1434–1503.
- [3] G. De Backer, E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen, et al., European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, *European Heart Journal* 24 (2003) 1601–1610.
- [4] I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen, et al., European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 14 (Suppl 2) (2007) E1–E113.
- [5] EUROASPIRE Study Group, EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results, *European Heart Journal* 18 (1997) 1569–1582.
- [6] EUROASPIRE II Group, Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II, *European Heart Journal* 22 (2001) 554–572.
- [7] K. Kotseva, D. Wood, G. De Backer, et al.; EUROASPIRE Study Group, EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries, *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 16 (2009) 121–137.
- [8] J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke, et al., ESC Committee for Practice Guidelines. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), *European Heart Journal* 33 (2012) 1635–1701.
- [9] C.P. Cannon, B.A. Steiberg, S.A. Murphy, et al., Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy, *Journal of the American College of Cardiology* 48 (2006) 438–445.
- [10] O. Mayer jr., J. Šimon, J. Bruthans, et al., Dávkováci zvyklosti při léčbě statinem a dodržování cílové hodnoty LDL cholesterolu u českých pacientů v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, *Cor et Vasa* 51 (2009) 92–96.
- [11] K. Kotseva, D. Wood, G. De Backer, et al., Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II AND III surveys in eight European countries, *Lancet* 373 (2009) 929–940.
- [12] K. Kotseva, D. De Bacquer, C. Jennings, et al.; on behalf of the EUROASPIRE Group, Adverse lifestyle trends counter improvements in cardiovascular risk factor management in coronary patients: results from three EUROASPIRE cross sectional surveys 1999–2013, *Lancet* (2013).

Z anglického originálu přeložil autor.