



## Původní sdělení | Original research article

## Změny úrovně sekundární prevence po ischemické cévní mozkové příhodě mezi lety 2007 a 2012/2013

(The changes of secondary prevention practice in Czech post-stroke patients between 2007 and 2012/13)

Jiří Vaněk<sup>a</sup>, Otto Mayer jr.<sup>a,b</sup>, Peter Wohlfahrt<sup>c,d</sup>, Lenka Kielbergerová<sup>e,f</sup>, Alena Krajčoviechová<sup>c</sup>, Jan Bruthans<sup>c</sup>, Renata Cífková<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> II. interní klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

<sup>b</sup> Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň, Česká republika

<sup>c</sup> Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Thomayerova nemocnice, Praha, Česká republika

<sup>d</sup> International Clinical Research Centre, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

<sup>e</sup> Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

<sup>f</sup> Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

## Historie článku:

Došel do redakce: 3. 7. 2015

Přijat: 19. 11. 2015

Dostupný online: 15. 1. 2016

## Klíčová slova:

Adherence

Cílové hodnoty

ESH Stroke Survey

EUROASPIRE

Ischemická cévní mozková příhoda

Sekundární prevence

## SOUHRN

Lze považovat za prokázané, že i pacienti po ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) mají prospěch z náležitě prováděné sekundární prevence. Cílem studie bylo zhodnotit změny v adhezenci k léčebným cílům sekundární prevence (definovaným současnými doporučeními) po roce 2007 u českých pacientů po iCMP.

Porovnány byly dvě nezávislé deskriptivní studie, realizované v letech 2007 a 2012. Konsekutivní pacienti mladší 81 let po potvrzené první iCMP byli identifikováni a vyšetřeni minimálně šest měsíců po této příhodě. Studijní populace zahrnovala dva soubory, 341 a 424 pacientů o průměrném věku 69,0 (± SD 9,1) a 66,8 (± SD 10,4) roku. Vedení léčby cévní mozkové příhody v akutním stadiu se mezi lety 2007 a 2012/2013 zlepšilo. Podíl pacientů hospitalizovaných na iktové jednotce se signifikantně zvýšil ze 6,5 na 41,8 %, zatímco indikace iniciální trombolýzy stoupla z 2,4 % na 22,2 %. V sekundární prevenci se rovněž zvýšila preskripce statinů z 52,2 % na 62,0 % a clopidogrelu z 0 % na 18,4 %.

V první studii (2007) bylo asi 39 % pacientů obézních, 61 % mělo zvýšený krevní tlak, 68 % bylo hypercholesterolemických a 33 % vykazovalo suboptimální kontrolu glykemie. Ze základních parametrů sekundární prevence se pouze kontrola hypercholesterolemie mírně zlepšila do roku 2012/2013 (podíl pacientů s LDL cholesterolem  $\geq 2,5$  mmol/l klesl z 67,9 % na 58,3 %).

Pacienti vyšetřeni v roce 2007 také vykazovali obzvláště vysoké riziko mortality, pětiletá celková mortalita a mortalita z kardiovaskulárních příčin činily 25,8 % a 19,9 %.

Souhrnně přes jednoznačné zlepšení léčby v akutním stadiu skutečná klinická praxe v sekundární prevenci iCMP zdaleka není optimální.

© 2015, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

## ABSTRACT

It is evident that post-stroke patients benefit from appropriate secondary prevention; however, in clinical reality these patients are often overlooked in these terms. We aimed to evaluate the changes in adherence

Adresa: Doc. MUDr. Otto Mayer jr., CSc., Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, 301 00 Plzeň, e-mail: [mayero@fnplzen.cz](mailto:mayero@fnplzen.cz)

DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.11.007

**Keywords:**

Adherence

ESH Stroke Survey

EUROASPIRE

Ischemic stroke

Secondary prevention

Treatment target

to treatment targets (defined by current guidelines) since 2007 in Czech patients after first ischemic stroke. Two independent descriptive surveys were undertaken in 2007 and 2012/2013. Consecutive patients less than 81 years of age suffering from verified first ischemic stroke were identified and examined at least 6 months afterwards.

The study population included 2 series of 341 and 424 patients, aged 69.0 ( $\pm$ SD 9.1) and 66.8 ( $\pm$ SD 10.4) years, respectively. The initial stroke management improved between 2007 and 2012/13, the proportion of patients initially hospitalized at stroke unit raised significantly from 6.5 to 41.8%, while initial thrombolysis from 2.4 to 22.2%. Prescription rate of statins increased from 52.2 to 62.0%, while of clopidogrel from 0 to 18.4%.

In 2007 survey about 39% of patients were obese, 61% showed inappropriate blood pressure, 68% were hypercholesterolemic and 33% had inappropriate glucose control. Over time, only control hypercholesterolemia significantly improved between 2007 and 2012/13 (proportion of patients with LDL  $\geq$ 2.5 mmol/L decreased from 67.9 to 58.3%).

In 2007 survey we observed particularly high mortality risk. 5-year all-cause mortality and cardiovascular mortality were 25.8% and 19.9%, respectively.

In conclusion, despite substantial improvement in acute management, clinical practice in secondary prevention in post-stroke patients remains far from being optimal.

**Úvod**

Hlavním cílem léčby pacientů s kardiovaskulárními (KV) onemocněními aterosklerotické etiologie (tj. tzv. sekundární prevence) je redukovat riziko fatality a incidence rekurentních KV příhod, prodloužit dobu života osob postižených těmito chorobami a také zlepšit jeho kvalitu. Základní principy, jak dosáhnout tohoto cíle, jsou extenzivně definovány sérií pravidelně obnovovaných tzv. společných evropských doporučení („guidelines“) pro prevenci kardiovaskulárních chorob již od roku 1994 [1–5]. Počínaje třetí revizí těchto doporučení [3] jsou za jednu ze základních priorit považována i účinná opatření u pacientů s cerebrovaskulárními chorobami (tj. zejména po ischemické cévní mozkové příhodě). Konkrétní realizace těchto opatření spočívá na prakticky stejných principech jako sekundární prevence ischemické choroby srdeční (ICHS), tj. léčebné ovlivnění základních rizikových faktorů k definovaným cílovým hodnotám a dále pak paušální preskripce vybrané farmakoterapie.

Nakolik jsou principy sekundární prevence do klinické praxe implementovány, popisuje poměrně unikátně už řadu let projekt EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events). Ten byl zahájen v roce 1995/1996 [6] a další identické průřezové studie (deskriptivní surveye) následovaly v letech 1999/2000, 2006/2007 a 2012/2013 (tj. EUROASPIRE II–IV) [7–9]. Výsledky těchto studií demonstrovaly vysokou prevalenci neadekvátně kontrolovaných modifikovatelných rizikových faktorů a insuficientní preskripce základní farmakoterapie v sekundární prevenci ICHS (a to v celé Evropě, včetně České republiky). Srovnatelná data pro cerebrovaskulární choroby prakticky neexistovala, dokud „Stroke Specific Module“ nebyl realizován jako substudie EUROASPIRE III. Z výsledků této substudie [10,11] vyplynulo, že principy sekundární prevence jsou do klinické praxe u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) implementovány ještě daleko hůře, než je tomu v případě sekundární prevence ICHS. Druhá podobná deskriptivní studie u pacientů po iCMP (ESH Stroke Survey) byla realizována v letech 2012–2013 podle takřka identického protokolu [12] a v České republice navíc ve stejných cenách, což nám umožňuje posoudit vývoj v čase.

Cílem předkládané analýzy bylo tedy objektivizovat změny v praktické realizaci sekundární prevence u českých pacientů po první iCMP mezi roky 2007 a 2012/2013.

**Materiál a metody****Uspořádání studie a studovaná populace**

Předložená analýza srovnává dva nezávislé, shodně vybrané soubory pacientů po potvrzené první iCMP, vyšetřené v letech 2007 a 2012–2013. Obě srovnávané studie byly realizovány na stejných klinických pracovištích ve Fakultní nemocnici Plzeň a Thomayerově nemocnici v Praze, přičemž výběr vzorku a další okolnosti realizace studií jsou detailně popsány již jinde [10–12]. Ve zkratce, pacienti s diagnózou iCMP mladší 81 let byli identifikováni na základě propouštěcích zpráv, přičemž definice iCMP respektovala kritéria Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) [13] a ischemická etiologie musela být iniciálně (tj. v úvodu/během hospitalizace) potvrzena zobrazovací metodou (výpočetní tomografií či magnetickou rezonancí mozku). Do analýzy nebyli dále zařazeni pacienti s rekurentními iCMP (i když předcházející transitorní ischemická ataka [TIA] byla akceptovatelná), sekundární hemoragickou transformací, dále pak pacienti žijící dlouhodobě mimo sledovaný region a ti, kdo zemřeli již během úvodní hospitalizace. Identifikace jednotlivých probandů byla realizována retro-konsekutivně (tj. zahájena byla s nejnovějšími případy a postupovalo se zpětně v čase) dokud nebylo dosaženo plánovaného souboru ~500 pacientů. Takto bylo tedy v první studii (2007) identifikováno 507 pacientů, nicméně z nich ještě dalších 77 zemřelo po propuštění z nemocnice, tudíž 430 pacientů bylo nakonec pozváno k vyšetření. V druhé studii (2012–2013) bylo identifikováno 736 pacientů a z nich 574 pozváno k vyšetření (po dimisi tentokrát zemřelo 162 pacientů).

**Klinické vyšetření**

Všichni identifikovaní pacienti byli pozváni k vyšetření tak, aby proběhlo minimálně šest měsíců po přijetí k hospitalizaci pro zařazovací příhodu (iCMP) během jednorázové (trvajících přibližně tři měsíce) vyšetřovací kampaně. Vyšetření zahrnovalo základní demografické charakteristiky, individuální rodinnou a osobní anamnézu kardiovaskulárních onemocnění,

detailní informace o životě a užívání farmakoterapii. Dále byly provedeny následující vyšetřovací metody: měření tělesné výšky a hmotnosti v lehkém spodním prádle pomocí automatických vah SECA 220 (SECA GmbH, Hamburk, Německo) s připojeným měřidlem (váhy byly náležitě kalibrovány vždy před zahájením každé ze studií). Obvod pasu byl měřen ocelovým krejčovským metrem v místě největšího objemu trupu. Krevní tlak (TK) byl zprůměrován ze dvou měření vsedě pomocí standardního rtuťového sphygmomanometru na pravé ruce a pomocí příslušně široké manžety. Orientační neurologický deficit v době vyšetření (tj. evidentní afázie, dysfázie, paréza/plegie končetin či v obličeji nebo udávaný deficit senzitivity) byly posuzovány vyšetřujícím lékařem (internistou), zatímco individuální funkční kapacita je objektivizována jako index Barthelové, který hodnotí schopnost vykonávat běžné denní činnosti (activities of daily living, ADL) [14]. Standardní dvanáctivodové EKG bylo registrováno se zaměřením zejména na přítomnost fibrilace či flutteru síní. Udávaný kuřácký habitus byl verifikován na základě počtu vydechaných částic oxidu uhelnatého (CO) pomocí přístroje Smokerlyser (Bedfont Scientific, Upchurch, Velká Británie).

### Biochemické vyšetření krve

Odběr krve byl realizován z venepunkce po přinejmenším dvanáctihodinovém lačnění. Všechna realizovaná laboratorní vyšetření byla realizována v sérii z alikvotů skladovaných při teplotě  $-70^{\circ}\text{C}$  a zahrnovala: stanovení celkového cholesterolu (TCHOL) a HDL cholesterolu (HDL), triglyceridů (TG) a glukózy (GLU) platformou ARCHITECT c800 (Abbott Laboratories, Wiesbaden, Německo) a komerčních kitů DOT Diagnostics (Brno, Česká republika). LDL cholesterol byl vypočten pomocí Friedewaldovy rovnice, tj.  $\text{LDL} = \text{TCHOL} - \text{HDL}$

– (TG/2,22), pokud byly hodnoty  $\text{TG} \leq 4,5$  mmol/l. Glykovaný hemoglobin ( $\text{HbA}_{1c}$ ) byl stanoven ionexovou kapalinovou chromatografií pomocí analyzátoru G7 (TOSOH, Japonsko).

### Analýza dat a definice veličin

Oba nezávislé vzorky (tj. data získaná během vyšetření) byly nepárově srovnávány. Kromě toho byla ještě zjištěna mortalita souboru k 31. 5. 2012, a to na základě registru Ústavu zdravotnických informací a statistiky. Klasifikace ICD-10 v úmrtních listech byla použita ke specifikaci uváděné základní příčiny úmrtí. Kalkulace statistické síly velikosti vzorku stanovila, že vzorek je postačující k posouzení pětileté mortality s 5% relativní přesností.

Konvenční rizikový profil byl kategorizován za použití cílových hodnot definovaných 3. a 4. společnými evropskými doporučeními [3,4] (viz legenda příslušných tabulek). Pacient byl posuzován jako současný kuřák, pokud tak udal při vyšetření či individuální množství vydechaných částic oxidu uhelnatého přesahovalo 10 ppm. Za „reziduální motorický deficit“ byl považován pouze nález paréz či plegie končetiny. Statisticky byla data testována pomocí softwaru STATISTICA 8 a STATA/SE 8, přičemž použity byly standardní metody (Mannův-Whitneyho U-test,  $\chi^2$  test, mnohočetná lineární regrese a Coxův regresní model porporcionálních rizik).

## Výsledky

### Charakteristika vzorku

Celkem 341 a 424 pacientů po potvrzené první iCMP o průměrném věku 69,0 ( $\pm$  SD 9,1) a 66,8 ( $\pm$  SD 10,4) roku

**Tabulka 1 – Základní průřezové charakteristiky souboru a rizikový profil v době vyšetření**

	2007	2012–2013	$p^b$
n	341	424	–
Pohlaví (% mužů)	58,9	60,6	0,64
Předcházející transitorní ischemická ataka <sup>a</sup> (%)	4,4	4,3	0,14
Konkomitantní ischemická choroba srdeční (%)	14,4	10,8	0,92
Hospitalizace na iktové jednotce (%)	6,5	41,8	< 0,0001
Trombolýza (%)	2,4	22,2	< 0,0001
<i>V době vyšetření</i>			
Věk (roky)	69,0 (9,1)	66,8 (10,4)	0,007
Medián času (interkvart. rozpětí) mezi manifestací CMP a vyšetřením (roky)	1,58 (0,94–2,39)	1,36 (0,86–2,38)	0,06
Barthelové ADL index	92,4 (8,7)	96,1 (10,2)	< 0,0001
Jakýkoliv neurologický deficit (%)	31,7	55,0	< 0,0001
Reziduální motorický deficit (%)	24,9	39,4	< 0,0001
Permanentní fibrilace síní (%)	13,8	11,4	0,32
Současné kouření (%)	15,8	23,8	0,006
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29,1 (5,0)	29,1 (5,0)	0,24
Obvod pasu (cm)	100,2 (12,8)	98,8 (13,5)	0,22
Systolický krevní tlak (mm Hg)	143,2 (21,0)	142,2 (22,6)	0,35
Diastolický krevní tlak (mm Hg)	84,5 (11,1)	83,0 (12,3)	0,023
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,11 (1,12)	4,90 (1,21)	0,002
LDL cholesterol (mmol/l)	3,02 (0,97)	2,81 (1,01)	0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	1,39 (0,39)	1,37 (0,37)	0,54
Triglyceridy (mmol/l)	1,58 (0,80)	1,61 (1,05)	0,33
Glykemie nalačno (mmol/l)	6,81 (2,60)	6,59 (2,13)	0,59
Hemoglobin A <sub>1c</sub> (mmol/mol)	45,1 (12,1)	44,8 (11,0)	< 0,0001

<sup>a</sup> Anamnéza akutního koronárního syndromu a/nebo koronární revaskularizace; <sup>b</sup> Mannův-Whitneyho U-test pro kontinuální proměnné,  $\chi^2$  test pro kategorizované proměnné.

bylo vyšetřeno v rámci první (2007) a druhé studie (2012–2013) a je porovnáváno v předložené analýze. Pokud vyloučíme pacienty, kteří zemřeli mezi propuštěním z nemocnice a vyšetřením, celková response činila v obou studiích 79,3 % a 73,9 %, resp. základní charakteristiky obou souborů, aktuální funkční a neurologický stav při vyšetření a některé detaily iniciální péče v době manifestace iCMP uvádí tabulka 1.

### Kontrola rizikového profilu

Základní rizikové faktory kategorizované s ohledem na 3. a 4. společná evropská doporučení jsou uvedeny v tabulce 2 (v podobě procentuální proporce pacientů přesahující doporučenou cílovou hodnotu příslušného rizikového faktoru). Signifikantně poklesla mezi lety 2007 a 2012–2013 pouze prevalence hypercholesterolemie, zatímco naopak proporce zvýšeného obvodu pasu signifikantně

vzrostla. Ostatní základní rizikové faktory se staticky významně nezměnily.

Základní užívaná farmakoterapie je rovněž uvedena v tabulce 2. V průběhu sledovaného období vzrostla zejména preskripce clopidogrelu (z nuly na asi 18 %), stejně tak byl pozorován vzestup i u statinů.

### Mortalitní analýza

V průběhu období sledování po dobu 1 959 dní (5,4 roku) zemřelo 97 pacientů (28,5 %) vyšetřených v rámci první studie (2007), z čehož 75 fatálních případů bylo posouzeno jako kardiovaskulární. Korespondující pětiletá mortalita ze všech a kardiovaskulárních příčin činily 25,8 % a 19,9 %. Pomocí Coxova modelu jsme dále analyzovali relativní váhu jednotlivých (kategorizovaných) konvenčních rizikových faktorů na individuální mortalitní riziko (tabulka 3). Zjistili jsme, že po komplexní adjustaci pouze věk přesahu-

**Tabulka 2 – Adherence k cílovým hodnotám rizikových faktorů a základní farmakoterapie v sekundární prevenci (%)**

	2007	2012/2013	p pro trend
<b>Kouření</b>			
Současné kouření <sup>a</sup>	15,8	23,8	0,029
Perzistující kouření po příhodě <sup>b</sup>	62,5	63,6	0,91
<b>Nadváha</b>			
BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	81,4	82,4	0,66
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	38,8	42,0	0,44
Zvětšený obvod pasu <sup>c</sup>	58,4	82,1	< 0,0001
<b>Zvýšený krevní tlak</b>			
STK $\geq 140$ a/nebo DTK $\geq 90$ mm Hg	60,7	56,6	0,37
STK $\geq 180$ a/nebo DTK $\geq 110$ mm Hg	10,9	13,2	0,34
<b>Dyslipidemie</b>			
Celkový cholesterol $\geq 4,5$ mmol/l	69,5	60,5	0,014
LDL cholesterol $\geq 2,5$ mmol/l	67,9	58,3	0,010
LDL cholesterol $\geq 1,8$ mmol/l	89,3	85,6	0,13
HDL cholesterol < 1 <sup>m</sup> nebo 1,2 <sup>f</sup> mmol/l	53,0	49,8	0,58
TG $\geq 1,7$ mmol/l	30,8	29,7	0,48
<b>Porušený glukózový metabolismus</b>			
Manifestní diabetes <sup>d</sup>	34,0	37,5	0,24
Porušená glykemie nalačno <sup>e</sup>	21,6	16,3	0,06
Glykemie $\geq 6,1$ mmol/l	52,4	48,2	0,31
Glykemie $\geq 7$ mmol/l	29,0	27,5	0,77
Glykemie $\geq 7$ mmol/l a/nebo HbA <sub>1c</sub> $\geq 48$ mmol/mol	32,8	37,7	0,11
<b>Farmakoterapie</b>			
Antiagregancia (%)	70,1	76,6	0,08
Antiagregancia nebo antikoagulancia (%)	86,2	92,0	0,009
Kyselina acetylsalicylová	67,2	57,3	0,003
Clopidogrel monoterapie	0	18,4	–
Kyselina acetylsalicylová plus dipyridamol	2,9	3,3	0,81
Jakákoliv antihypertenziva (%)	88,3	84,0	0,54
ACEI nebo ARB (%)	68,9	70,5	0,55
Thiazidová diuretika	22,3	25,7	0,14
Jakákoliv hypolipidemika (%)	55,4	63,9	0,013
Statiny (%)	52,2	62,0	0,004
Jakákoliv antidiabetika (%)	22,3	20,8	0,76

ACEI – blokátory angiotensin-konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II; BMI – body mass index; DTK – diastolický krevní tlak; STK – systolický krevní tlak; TG – triglyceridy.

<sup>a</sup> Udávané kouření nebo > 10 ppm CO v dechu; <sup>b</sup> proporce aktuálních kuřáků oproti těm, kteří kouřili v době vzniku CMP; <sup>c</sup>  $\geq 102$  cm u mužů či  $\geq 88$  cm u žen; <sup>d</sup> glykemie nalačno  $\geq 7$  mmol/l nebo léčba antidiabetiky; <sup>e</sup> glykemie nalačno 6,1–6,9 mmol/l, ale bez léčby antidiabetiky; <sup>m</sup> muži; <sup>f</sup> ženy.

p adjustováno na věk a pohlaví.



jící 64 let a suboptimální kontrola glykemie (definovaná jako glykemie nalačno  $\geq 7$  mmol/l a/nebo  $HbA_{1c} \geq 48$  mmol/mol) vstoupily do regresního modelu jako signifikantní prediktory celkové i kardiovaskulární mortality.

## Diskuse

Naše analýza představuje srovnání dvou nezávislých vzorků relativně dobře stabilizovaných pacientů po první iCMP. Klíčovým cílem bylo objektivizovat změny, které v praktické realizaci sekundární prevence iCMP nastaly v České republice po publikaci 3. společných doporučení [3]. Podle našich znalostí tato problematika nebyla doposud nikdy v naší domácí populaci hlouběji analyzována.

### Změny v akutní péči po iCMP

Je celkem dobře dokázáno, že centralizace péče po iCMP do podoby iktových center zrychluje všechny nezbytné kroky v kritické časné fázi po iCMP a vede i ke zmírnění následků iCMP [15–17]. V naší studii jsme pozorovali, že podíl iniciální hospitalizace na iktové jednotce stoupl mezi lety 2007 a 2012–2013 více než šestinásobně, zatímco podíl iniciální trombolýzy dokonce více než devítinásobně. Na druhé straně indikace trombolýzy byla v plzeňském centru v letech 2012–2013 stále ještě o více než 60 % častější než v pražském, přestože na iktové jednotce bylo hospitalizováno zhruba podobné množství pacientů. Tento rozdíl zřejmě odráží delší zkušenost s tímto typem léčby v plzeňském centru než v Praze 5 (kde ještě v době první studie centralizovaná péče i trombolýzy poskytovány nebyly vůbec). Celkem lze předpokládat, že pro většinu pacientů v České republice (mimo velké aglomerace) bude ale reálná dostupnost centralizovaná péče v podobě iktové jednotky a propracované metodiky časného vedení léčby spíše omezená. Existují však data dokazující, že bezprostřední přínos z hlediska poklesu mortality byl pozorován pouze v nemocnicích, kde existuje definovaný a centralizovaný „protokol“ v časném přístupu k CMP, při srovnání se zařízeními poskytujícími pouze obvyklou péči [17]. Vybudování dostatečné kapacitní a hlavně v krátkém časovém intervalu dostupné sítě, navíc obsazené vyskolenými týmy zdravotníků, a poskytujícími tak časnou péči po CMP podle

nejnovějších standardů je úkol pro tvůrce zdravotní politiky a bude jistě vyžadovat ještě řadu let.

### Změny v přístupu k sekundární prevenci iCMP

Jakkoliv změnit praxi v sekundární prevenci je technicky daleko jednodušší než v případě akutní péče, v naší studii jsme pozorovali rozporné (respektive spíše neuspokojivé) trendy. Z příznivých zpráv je to zejména mírně zlepšená kontrola hypercholesterolemie. Průměrné koncentrace LDL cholesterolu signifikantně poklesly a stejně tak podíl dosažení cílové hodnoty LDL ( $< 2,5$  mmol/l) v druhé studii stoupl na ~41 %. Lze předkládat, že za tímto vývojem stojí obecně vzestup preskripce statinu (v naší studii z 52 % na 62 %). Na druhé straně výsledek lze chápat i tak, že takřka dvě třetiny pacientů doporučené hodnoty stále nedosahují, a navíc v současnosti platná 5. společná evropská doporučení ještě dále zpřísnila cílovou hodnotu LDL u všech pacientů s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (tedy i po iCMP) na  $< 1,8$  mmol/l. Tato nová cílová hodnota (a v našem souboru z let 2012–2013 jí dosáhlo pouze 14 %) je sice derivována převážně ze studií pacientů s ICHS [18], přínos z hlediska mortality/morbidity lze ale očekávat i u pacientů s cerebrovaskulárním postižením. Účinnost vysokodávkovaného statinu byla prokázána u pacientů po iCMP či TIA ve studii SPARCL, kde léčba 80 mg atorvastatinu byla provázena (oproti placebo) 84% relativní redukcí rekurentních CMP či 80% redukcí velkých kardiovaskulárních příhod [19]. Právě převážně na základě studie SPARCL je podle současných principů léčba vysokodávkovaným statinem rutinně doporučována i u všech pacientů po iCMP či TIA [20]. Je celkem jasné, že k dosažení tohoto nového cíle by bylo v klinické praxi nutno přistoupit zejména k agresivnějšímu dávkování statinů. Ve skutečnosti však bylo v naší studii až 89 % pacientů léčených statinem v pouze substandardní dávce (atorvastatin 20 mg nebo ekvivalent), jen 6,4 % alespoň střední dávkou (atorvastatin 40 mg nebo ekvivalent) a pouhý jeden pacient 80 mg atorvastatinu (a to nemluvě o faktu, že až 38 % pacientů ve studii z let 2012–2013 bylo zcela bez léčby statinem!). Lze tedy konstatovat, že nedostatečné dávkování statinů představuje jednu z hlavních součástí nevyužitého potenciálu sekundární prevence iCMP v klinické praxi.

Tabulka 3 – Prediktory pětileté mortality (Coxův model proporcionálních rizik) v souboru pacientů vyšetřených v roce 2007

	Celková mortalita		Mortalita z kardiovaskulárních příčin	
	HRR (95% CI)	p	HRR (95% CI)	p
Věk $\geq 65$ let	3,15 (1,73–5,71)	< 0,001	2,84 (1,49–5,43)	0,002
Mužské pohlaví	1,10 (0,69–1,75)	0,68	0,98 (0,58–1,65)	0,92
Obezita <sup>a</sup>	0,80 (0,48–1,35)	0,40	0,77 (0,41–1,45)	0,42
Zvětšený obvod pasu <sup>b</sup>	0,91 (0,53–1,55)	0,72	0,61 (0,33–1,11)	0,10
Současné kouření <sup>c</sup>	1,36 (0,75–2,46)	0,31	1,17 (0,59–2,33)	0,65
Zvýšený krevní tlak <sup>d</sup>	0,67 (0,45–0,99)	0,12	0,72 (0,44–1,18)	0,19
LDL cholesterol $\geq 2,5$ mmol/l <sup>e</sup>	0,81 (0,49–1,31)	0,39	0,85 (0,49–1,50)	0,58
Suboptimální kontrola glykemie <sup>f</sup>	1,96 (1,24–3,10)	0,004	1,93 (1,14–3,26)	0,014
Léčba statiny	0,92 (0,58–1,46)	0,73	1,06 (0,62–1,79)	0,84
Léčba ACEI či ARB	1,07 (0,67–1,73)	0,77	1,05 (0,61–1,78)	0,87

ACEI – blokátory angiotensin-konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptoru  $AT_1$  pro angiotensin II; CI – interval spolehlivosti; HRR – hazard risk ratio (poměr rizik z Coxova regresního modelu).

<sup>a</sup> Body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; <sup>b</sup> obvod pasu  $\geq 94$  cm u mužů či  $\geq 80$  cm u žen; <sup>c</sup> udávané kouření nebo  $> 10$  ppm CO v dechu; <sup>d</sup> systolický krevní tlak  $\geq 140$  mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak  $\geq 90$  mm Hg; <sup>e</sup> lačná glykemie  $\geq 7$  mmol/l a/nebo  $HbA_{1c} \geq 48$  mmol/mol.

Kontrola hypertenze zůstává i nadále spíše suboptimální. Doporučené cílové hodnoty krevního tlaku (TK) dosahovalo v roce 2007 pouze méně než 40 % pacientů a i trend ke zlepšení v dalším průběhu byl spíše minimální (tj. na ~43 %). Přitom kontrola hypertenze představuje zřejmě nejdůležitější rizikový faktor vzniku iCMP. Kromě jasného vztahu mezi kontrolou TK a incidencí CMP v primární prevenci je antihypertenzní léčba evidentně spojena i s redukcí rizika rekurentní příhody v sekundární prevenci. Metaanalýza sedmi intervenčních studií na 15 527 pacientech po iCMP prokázala ve spojení s antihypertenzní léčbou 34% pokles rekurentních CMP či 31% pokles incidence jakékoliv vaskulární příhody [21]. Tento příznivý dopad antihypertenzní léčby byl navíc pozorován nejen u hypertoniků, ale vlastně u všech pacientů, včetně těch normotenzních. Na druhé straně redukce rizika rekurentní iCMP byla pozorována u diuretik v monoterapii či v kombinaci s inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEI), ale naopak nebyla prokázána při monoterapii ACEI nebo beta-blokátorem. V naší analýze se však preskripce ACEI či blokátorů receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (ARB) během sledovaného období 2007 a 2012 prakticky nezměnila (~69 % versus 71 %), zatímco preskripce diuretik v monoterapii či v kombinaci s ACEI či ARB dokonce ještě poklesla (~40 % versus 30 % či 30 % versus 27). Přitom na základě dostupných důkazů [21,22] jsou tyto třídy antihypertenziv pro sekundární prevenci nevhodnější, a lze dokonce spekulovat, že by měly být předepisovány v podstatě paušálně všem pacientům po iCMP, s výjimkou snad pouze vysloveně normotenzních pacientů či těch se symptomatickou hypotenzí při léčbě.

Antiagregační či antikoagulační léčba byla v našem souboru předepisována asi u 87–93 % pacientů v obou studiích, ačkoliv z nich většina byla léčena stále pouze monoterapií kyselinou acetylsalicylovou. Ze studie CHARISMA [23] přitom vyplynulo, že monoterapie clopidogrelem vykazovala u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním oproti monoterapii kyselinou acetylsalicylovou. Naopak duální antiagregace clopidogrelem plus kyselinou acetylsalicylovou (obvyklá u ICHS) se ukázala méně bezpečná než monoterapie clopidogrelem, při prakticky stejné účinnosti [24]. Právě v souvislosti s výsledky této studie byla v roce 2008 upravena doporučení v tomto směru [20]. V naší studii však bylo v letech 2012–2013 léčeno clopidogrelem pouze 18 % pacientů. Toto nízké číslo lze ale vysvětlit tím, že v době propuštění z nemocnice (cca 2011–2012) nebyl ještě clopidogrel u nás plně hrazen zdravotními pojišťovnami v indikaci sekundární prevence iCMP a klinická realita se snad bude v dalších letech v tomto směru rapidně zlepšovat. Alternativní dvojkombinaci antiagregancí, tj. kyselinou acetylsalicylovou plus dipyridamolem, užívalo v letech 2012–2013 pouze šest pacientů, a to nejspíše z důvodů dobře známé špatné subjektivní tolerance pacienty [23].

Důležitou otázkou je, nakolik se situace v adheinci k principům sekundární prevence vzniku iCMP v České republice liší od ostatních evropských zemí, toto však doposud nebylo v celoevropském měřítku systematictěji prověřeno. Jsme schopni srovnat česká data pouze s daty ostatních zemí, které se zúčastnily v roce 2007 v rámci studie EUROASPIRE III „Stroke Specific Module“ [10] (tj. Chorvatsko, Německo a Polsko). Obecně výraznější rozdíly

mezi těmito zeměmi pozorovatelné nebyly. Prevalence špatně kontrolovaného tlaku se v českých centrech lišila pouze zcela minimálně od těch v Chorvatsku, Německu a Polsku (~61 % versus 65 %, 57 % a 64 %), i když kontrola hypercholesterolemie (definována ale jako celkový cholesterol > 5 mmol/l) byla v České republice méně striktní (tj. ~60,3 % versus 47 %, 47 % a 57 % [ $p = 0,01$ ]). I v preskripci základní farmakoterapie (statiny, antihypertenziva, antiagregancia/antikoagulancia) byly rozdíly více méně marginální [10]. Ze stejných důvodů (tj. chybějících systematických dat) nejsme schopni porovnat ani časové trendy u nás se zbytkem Evropy či existují v tomto směru pouze anekdotická data. Ve studii pacientů po iCMP z oblasti Lombardie (Itálie) vzrostla preskripce statinů v průběhu šesti let přibližně o 8–9 % (tj. dosti podobně jako u nás), ale na druhé straně i tak byla (v roce 2010) stále ještě výrazně nižší (~35 %) než v naší analýze v českých centrech (jak v roce 2007, tak v letech 2012/2013) [25].

### Mortalitní analýza

Druhou částí naší analýzy bylo stanovení mortality v první studii z roku 2007. Lze konstatovat, že mortalita po iCMP je značně vysoká přes relativně stabilizovaný stav vyšetřených probandů. Celkem během pěti let zemřelo 28 % vyšetřeného vzorku pacientů, což dává více než 5 % ročně. Při srovnání s pacienty se stabilizovanou ICHS v českém souboru studie EUROASPIRE III bylo tak pětileté mortalitní riziko pacientů po iCMP více než 2,7krát vyšší (28,5 % versus 9,5 %) [8]. Bylo nutno rovněž vzít dále v úvahu, že přes takto vysoké relativní mortalitní riziko představoval vyšetřený soubor paradoxně méně rizikové pacienty nebo ti více postižení zemřeli po propuštění z nemocnice, ale ještě před vyšetřením (tj. ~20 % původního vybraného vzorku) či ještě dříve v rámci manifestace iCMP (což nelze analyzovat).

Z konvenčních kardiovaskulárních faktorů pouze suboptimální kontrola glykemie (definován jako lačná glykemie  $\geq 7$  mmol/l a/nebo HbA<sub>1c</sub>  $\geq 48$  mmol/mol) vstoupila (vedle věku) do regresního modelu jako signifikantní prediktor pětileté celkové mortality. Prevalence diabetu 2. typu či porušené glykemie nalačno (jakožto evidentně prediabetického stavu) byla v obou studiích velmi vysoká (54–56 %) a suboptimální kontrola glukózového metabolismu byla zjištěna u 33–38 % pacientů. Je tedy jasné, že zlepšení kontroly diabetu bude představovat jednu z velkých výzev sekundární prevence pro budoucnost.

### Limitace studie

Naše studie zahrnovala pouze pacienty soustředěné kolem velkých nemocnic univerzitního typu. Lze tedy předpokládat, že mimo takovéto aglomerace bude klinická realita odlišná (a to nejspíše horší kvůli horší dostupnosti specializované péče). Naše soubory navíc ještě dále představují ty relativně méně rizikové jedince, neboť ti více postižení zemřeli ještě před vyšetřením či nebyly již schopni vyšetření absolvovat (např. kvůli nepohyblivosti či nutnosti trvalého pobytu v léčebnách dlouhodobě nemocných). Na druhé straně toto může představovat výhodu pro praktickou aplikaci našich zjištění, neboť méně postižení pacienti mají přece jenom více zachovaný potenciál ještě mít skutečný užitek ze sekundární prevence. Ve studii jsme také nezpracovávali data týkající se nefatálních vaskulárních příhod, jmenovitě rekurentních iCMP.

## Závěry

Péče o pacienty po CMP se jednoznačně od roku 2007 zlepšila v akutní fázi (tj. během hospitalizace). Mírně se zlepšila i preskripce základní farmakoterapie s prokázaným účinkem v sekundární prevenci iCMP, i když stále zůstává vzdálena svému optimu a je obecně spíše poddávkována. Podobně navzdory určitému zlepšení v některých parametrech (jmenovitě lipidech) globální kontrola konvenčního rizikového profilu zdaleka nedosahuje svého plného potenciálu, což nejspíše přinejmenším částečně může přispívat k vysokému mortalitnímu riziku, byť třeba dobře stabilizovaných pacientů po iCMP.

### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že u nich žádné střety zájmů nenastaly.

### Financování

Tato analýza byla podpořena Interní grantovou agenturou (IGA) Ministerstva zdravotnictví České republiky (grant NT 12102) a Programem rozvoje vědních oborů (Univerzita Karlova, projekt P36). Použita byla rovněž data ze studie EUROASPIRE III, získaná za grantové podpory IGA a České kardiologické společnosti.

### Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Všechny metody byly provedeny v souladu s principy Správné klinické praxe a etickými standardy, jež byly formulovány v Helsinské deklaraci z roku 1964 a jejích pozdějších dodatků. Protokol studie byl schválen etickou komisí Fakultní nemocnice v Plzni a Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Data jsou uložena a byla zpracovávána v souladu se zákonem na ochranu osobních údajů České republiky.

### Informovaný souhlas

Všichni probandi byli do studie zařazeni na základě dobrovolnosti a podepsaného informovaného souhlasu.

### Poděkování

Autoři by rádi poděkovali za pomoc všem vyšetřujícím lékařům, studijním sestřám a laborantkám, kteří se podíleli na řešení projektů EUROASPIRE III a ESH Stroke Survey v České republice. Zároveň bychom chtěli poděkovat všem kolegům, sestřám a dalším zdravotníkům na Neurologické, I. a II. interní klinice Fakultní nemocnice Plzeň a Neurologickém oddělení Thomayerovy nemocnice, kde byli námi hodnoceni pacienti po mozkové příhodě hospitalizováni, a kteří tedy k naší studii i takto nepřímou přispěli.

### 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. Ambrossioni, 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 and Rehabilitation* 14 (2007) E1–E113.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] K. Kotseva, D. Wood, G. De Backer, et al., 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 and Rehabilitation* 16 (2009) 121–137.
- [9] O. Mayer Jr., J. Bruthans, K. Timoracka, The changes in cardiovascular prevention practice between 1995 and 2012 in the Czech Republic. A comparison of EUROASPIRE I, II, III and IV study, *Cor et Vasa* 56 (2014) e91–e97.
- [10] P.U. Heuschmann, J. Kircher, T. Nowe, et al., Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey, *European Journal of Preventive Cardiology* 10 (2015) 1354–1362.
- [11] J. Bruthans, O. Mayer Jr., J. Šimon, et al., The standards of secondary prevention of stroke in Czech patients in the EUROASPIRE III study/stroke specific module, *Cor et Vasa* 50 (2008) 446–454.
- [12] P. Wohlfahrt, A. Krajcoviechova, M. Jozifova, et al., Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival, *Journal of Hypertension* 33 (2015) 339–345.
- [13] World Health Organization, The WHO Steps Manual. The WHO stepwise approach to the stroke surveillance, WHO, Geneva, Switzerland, 2006, <http://www.who.int/chp/steps/Manual.pdf>.
- [14] F. Mahoney, D. Barthel, Functional evaluation: the Barthel Index, *Maryland Medical Journal* 14 (1965) 61–65.
- [15] S.U. Lattimore, J. Chalela, L. Davis, et al., Impact of establishing a primary stroke center at a community hospital on the use of thrombolytic therapy: the NINDS Suburban Hospital Stroke Center experience, *Stroke* 34 (2003) e55–e57.
- [16] A.W. Wojner-Alexandrov, A.V. Alexandrov, D. Rodriguez, et al., Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO), *Stroke* 36 (2005) 512–518.
- [17] G.L. Birbeck, D.S. Zingmond, X. Cui, B.G. Vickrey, Multispecialty stroke services in California hospitals are associated with reduced mortality, *Neurology* 66 (2006) 1527–1532.
- [18] C.P. Cannon, B.A. Steinberg, 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.
- [19] P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan, et al., Highdose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack, *New England Journal of Medicine* 355 (2006) 549–559.
- [20] R.J. Adams, G. Albers, M.J. Alberts, et al., Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients

- with stroke and transient ischemic attack, *Stroke* 39 (2008) 1647–1652.
- [21] P. Rashid, J. Leonardi-Bee, P. Bath, Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review, *Stroke* 34 (2003) 2741–2748.
- [22] PROGRESS Collaborative Group, Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack, *Lancet* 358 (2001) 1033–1041.
- [23] D.L. Bhatt, K.A. Fox, W. Hacke, et al., Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events, *New England Journal of Medicine* 354 (2006) 1706–1717.
- [24] H.C. Diener, J. Bogousslavsky, L.M. Brass, et al., Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 364 (2004) 331–337.
- [25] P. Santalucia, M. Baviera, L. Cortesi, et al., Epidemiologic trends in Hospitalized Ischemic Stroke from 2002 to 2010: results from a Large Italian population-Based Study, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* (2015) [June 4, Epub ahead of print].

*Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.*