Klady a úskalí „evidence based“ medicíny

Jiří Widimský

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Widimský J (Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika). **Klady a úskalí „evidence based“ medicíny.** *Cor Vasa* 2006;48(1):24–31.

Výrazným kladem „evidence based“ medicíny je to, že umožňuje seznámit se s poznatky o léčbě, které lze jen obtížně získat empirií. Dozvíme se z ní také o nežádoucích účincích nových léků, které v době registrace léku nebyly známy.

Kardiologie patří k oborům, kde se nejvíce uplatňují poznatky „evidence based“ medicíny, tj. poznatky získané prospektivními, randomizovanými, dvojité slepými kontrovanými studiemi zaměřujícími se na „tvrdé“ cíle, kterými je ovlivnění morbidity a mortality. Výsledky finančně náročných prospektivních studií morbiditu a mortality podstatně rozšiřují a zlepšují naše léčebné možnosti. Výsledek studie není přitom vždy zaručený. Mezi příklady negativních studií patří např. zklamání nad malou účinností inhibitoru vazopeptidáz, antagonistů cytokinů, nebo antagonistů endotelinových receptorů v léčbě chronického srdečního selhání. „Evidence based“ medicína umožňuje získat také poznatky o rizikovosti některé léčby.

Úskalí „evidence based“ medicíny představuje skutečnost, že nemocní v prospektivních randomizovaných zaslepených studiích jsou většinou méně nemocní než nemocní v běžné klinické praxi. Věk nemocných bývá nižší. Častost průvodních onemocnění bývá také menší než v klinické praxi. Nemocní v některých studiích představují jen zlomek screeningových pacientů. Nelze tedy závěry takových studií aplikovat na všechny pacienty, včetně těch, kteří byli ze studie vyloučeni.

Navíc nemocní v klinických studiích bývají pečlivěji sledováni než nemocní v běžné praxi, což předepisuje již protokol těchto studií, jenž vyžaduje častější a podrobnější laboratorní kontroly.

Dalším úskalím prospektivních dvojité slepých studií bývá i to, že se někdy vybírá slabší tzv. sparing partner. Problémem také bývá někdy i neochota časopisů či sponzorů uveřejňovat negativní výsledky studií.

Při interpretaci studií je nutné respektovat zařazovací a vylučovací kritéria studie. Není možné přenášet pozitivní výsledky na nemocné, kteří v dané studii nebyli vůbec sledováni.

Skutečnost, že léčba hypertenze snižuje cerebrovaskulární i koronární morbiditu a mortalitu i srdečního selhání, je známa již 35 let. Fakt, že léčbu potřebuje i izolovaná systolická hypertenze starších osob a že léčba výrazně zlepší prognózu těchto nemocných, známe 10–15 let. Stav kontroly hypertenze přesto není uspokojivý u nás ani ve světě. Nazývá se kardiovaskulárním skandálem č. 1. Na špatné kontrole hypertenze se podílejí jak lékaři (nedostatečně energická léčba), tak pacienti (špatná adherence k léčbě – důvodem bývá nedostatečná motivace).

Kardiovaskulárním skandálem č. 2 nazývají britští lékaři současný stav hypolipidemické léčby statiny. Často nejsou léčeni statiny nejvíce rizikovi pacienti s ischemickou chorobou srdeční, naopak statiny jsou léčeni mnohdy nemocní s celkovým nízkým kardiovaskulárním rizikem. Rovněž stav léčby chronického srdečního selhání není uspokojivý nejen u praktických lékařů, ale i v nemocnicích.

Je bohužel skutečností, že vliv „evidence based“ medicíny je menší než bychom si přáli a to nejen u nás. Preskripce je totiž ovlivňována i jinými faktory. Marketing, odměňování ve formě spolupráce a i další skutečnosti jsou mocné faktory. Jinak totiž nelze vysvětlit, proč např. léky některých lékových skupin vykazují vysokou preskripci, i když postrádají jakoukoliv studii. Firemní letáky nejsou nepravdivé, ale pravdu sdělí asi v 95 %, někdy méně.

Klíčová slova: „Evidence based“ medicína – Hypertenze – Srdeční selhání – Statiny – Spironolakton

Widimský J (Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic). **The benefits and pitfalls of evidence-based medicine.** *Cor Vasa* 2006;48(1):24–31.

A major benefit of evidence-based medicine is that it allows obtaining information about treatment, most difficult to get empirically. In addition, it provides information about the side effects of new drugs, not known at the time they were approved for clinical practice.

Cardiology is a specialty making the most of data of evidence-based medicine, that is, information derived from prospective, randomized, double-blind controlled trials focusing on “hard” endpoints such as modulation of morbidity and mortality. Data emerging from costly prospective studies of morbidity and mortality substantially extend and improve our therapeutic options, while the outcomes of studies should not be taken for granted. Studies resulting in disappointment include those showing low efficacy of vasoepitidase inhibitors, cytokine antagonists, or endothelin receptor antagonists in the treatment of chronic heart failure. Evidence-based medicine also allows obtaining information about the risks associated with some treatments.

Pitfalls of evidence-based medicine include the fact patients in prospective randomized blind studies are usually less ill than those in clinical practice. Patients are usually younger. The rates of concomitant disease are also lower compared with clinical practice. In some trials, patients represent just a fraction of those screened. Hence, the conclusions drawn from these studies are not applicable to all patients, including those excluded from the study.

In addition, patients in clinical studies are on closer follow-up compared with patients in clinical practice, as stipulated by study protocols requiring more frequent and more thorough laboratory investigations.

Another pitfall of prospective double-blind studies is some may select an inferior sparring partner. Yet another problem may be the reluctance of journals or sponsors to disclose negative outcomes of studies.

When interpreting studies, it is imperative to consider inclusion and exclusion criteria. It is impossible to extrapolate positive results to patients not monitored in the study in question.

The fact that antihypertensive therapy reduces cerebrovascular and coronary morbidity and mortality as well as the incidence of heart failure has been recognized for 35 years. The fact that therapy is also required for isolated systolic hypertension of the elderly, and that treatment will appreciably improve the prognosis of these patients, has been known for 10–15 let. Still, hypertension control is not satisfactory in the Czech Republic and worldwide, and is referred to as No. 1 cardiovascular scandal. Those to be blamed for poor control of hypertension include both physicians (inadequately aggressive therapy) and patients (poor adherence to therapy due to inadequate motivation).

Cardiovascular scandal No. 2, in the eyes of British physicians, is the current status of lipid-lowering therapy with statins. While statins are often not used to treat high-risk patients with CHD, they are frequently given to patients with an overall low cardiovascular risk. The standard of management of chronic heart failure by general practitioners and in hospitals is likewise unsatisfactory.

Regrettably, the influence of evidence-based medicine is smaller than one would wish to be, and not only in this country, as prescription is affected by many other powerful factors such as marketing tools, fringe benefits, and others. How could one otherwise explain the high prescription rates of classes of drugs not supported by a single study? Company leaflets are not untrue, they just tell the truth in 95%, or even less.

Key words: Evidence-based medicine – Hypertension – Heart failure – Statins – Spironolactone

Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, ČLA, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: widimsky@post.cz

Kardiologie patří k oborům, kde se nejvíce uplatňují poznatky „evidence based“ medicíny, tj. poznatky získané prospektivními, randomizovanými, dvojité slepými kontrolovanými studiemi zaměřujícími se na „tvrdé“ cíle, kterými je ovlivnění morbidit a mortality. Postačí na úvod uvést jen čtyři příklady: léčba ICHS statiny, léčba hypertenze, léčba chronického srdečního selhání betablokátory a trombolytická léčba či perkutánní koronární intervence akutního infarktu myokardu.

Na světovém a Evropském kongresu o hypertenzi v Praze v roce 2002 prohlásil prof. Zanchetti (Milán), bývalý prezident Evropské společnosti o hypertenzi, že hypertenziologové mohou být pyšní na to, že „evidence based“ medicína zapustila nejdříve kořeny v oblasti léčby hypertenze – od prvních dvou prospektivních, randomizovaných, dvojité slepých studií, prokazujících účinnost léčby ve snížení morbidit a mortality, uplynulo v té době 35.⁽¹⁾

Prospektivní randomizované studie však mohou mít některá omezení. Lze to pozorovat např. na některých studiích léčby hypertenze starších osob, ale také na některých studiích léčby chronického srdečního selhání.

Studie se mnohdy provádějí na vybraných souborech nemocných, většinou bez přítomnosti dalších komplikujících onemocnění. Výsledky takových studií nelze automaticky přenášet na všechny starší nemocné. Zejména u nemocných s přítomností dalšího onemocnění zkracujícího život, je třeba se rozhodovat individuálně u jednotlivého pacienta.

Důkazy poskytované randomizovanými prospektivními studiemi nejsou vždy potřebné. Tak například objev antihypertenziv v 50. letech vedl k tak jasnému zlepšení životní prognózy maligní hypertenze, že nebylo zapotřebí – a ani by to nebylo etické – dokazovat příznivý účinek náročnějšími randomizovanými studiemi, které by jen ohrožily na životě placebem léčené nemocné.⁽¹⁾ Obdobně tomu bylo například po objevu penicilinu.

U některých onemocnění, patrně v dohledné době, z etických důvodů důkazy typu „evidence based“ medicíny nezískáme. Lze uvést dva příklady (a bylo by jich možné uvést samozřejmě více): v léčbě hypertenze v těhotenství a v léčbě hypertenzní krize se budeme ještě dlouho opírat o empirii. Prospektivní randomizované studie sledující vliv léčby na kardio-

vaskulární a celkovou mortalitu jsou však neobyčejně finančně náročné. Naprostá většina studií má za sponzora farmaceutickou firmu. Snaha prof. Hugenoltze, bývalého prezidenta Evropské kardiologické společnosti (jeho zásluhou se konají kongresy EKS jednou ročně a ne jako dříve jednou za čtyři roky), o vytvoření nezávislého odborného orgánu, který by plánoval, financoval a řídil randomizované prospektivní studie, jejichž finanční zabezpečení by bylo nezávislé, selhalo.

Nicméně i přesto lze nalézt velké prospektivní randomizované studie plánované a řízené vědeckými společnostmi nebo radami. Výborným příkladem je studie Heart Protection Study,⁽²⁾ plánovaná British Research Council a British Heart Foundation, která sledovala vliv 40 mg simvastatinu oproti placebu u pacientů, kteří by v té době nebyli indikováni k léčbě statiny (diabetici, starší nemocní, ženy, pacienti s jen mírným zvýšením LDL-cholesterolu aj.).⁽²⁾

Opačným příkladem je ale velká studie ALLHAT⁽³⁾ naplánovaná Národním ústavem zdraví (National Institute of Health v Bethesdě) v USA. Studie ALLHAT porovnávala u 40 000 hypertoniků léčbu diuretikem chlorthalidonem, inhibitorem ACE lisinopilem, blokátorem kalciových kanálů dihydropyridinového typu amlodipinem a alfablokátorem doxazosinem.

Jednu třetinu studovaných hypertoniků tvořili Afroameričané – logika tohoto plánu tkví v silném zastoupení Afroameričanů v populaci USA. Bohužel Afroameričané reagují daleko lépe na diuretika a daleko hůře na inhibitory ACE. Závěry studie tvrdící, že by diuretika měly být léky volby u hypertoniků, jsou tedy ovlivněny skladbou sledované populace hypertoniků. Navíc léčba nevedla ke stejnému poklesu krevního tlaku – hlavní podmínce možnosti porovnání různých anti-hypertenziv. Dalším nedostatkem bylo použití kombinací léků, které v současnosti již nepoužíváme.

Je zajímavé, že existují v interpretaci výsledků studií „evidence based“ medicíny rozdíly i mezi Evropou a USA. V USA vytvořili nové guidelines diagnostiky a léčby hypertenze (která jsou rozhodně jednodušší než evropské), ale lze jim vytknout, že pilíř antihypertenzní léčby podle autorů amerických doporučení tvoří diuretika.⁽⁴⁾ Autoři se opírají hlavně o výsledky studie ALLHAT.⁽³⁾ Evropské guidelines léčby hypertenze⁽⁵⁾ naproti tomu považují všech hlavních pět tříd

antihypertenziv za rovnocenné (diuretika, betablokátory, inhibitory ACE, blokátory kalciových kanálů a AT₁ blokátory).

Obecným problémem mnoha studií léčby hypertenze je doba jejich trvání.

Studie trvají 4–5 let, léčba hypertenze však trvá desítky let. Proto např. nález častěji vzniklého nového diabetes mellitus, který se objevil o více než 40 % častěji u hypertoniků léčených chlorthalidonem ve studii ALLHAT⁽³⁾ ve srovnání s lisinoprilem, nevedl ještě ke zvýšení kardiovaskulárních komplikací. Ty lze totiž očekávat až po více než 10 letech a ne po 5 letech.

Mezi další úskalí „evidence based“ medicíny patří interpretace méně přesvědčivých studií. Na příklad prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá studie SENIORS (Study of Effects Intervention on Outcomes and Rehospitalizations in Seniors with heart failure)⁽⁶⁾ sledovala vliv betablokátoru nebivololu u nemocných starších než 70 let s chronickým srdečním selháním stadia NYHA II nebo III, způsobeným jak systolickou dysfunkcí, tak provázeným normální systolickou funkcí ve srovnání s placebem.⁽⁶⁾ Kombinovaný cíl – celková mortalita nebo kardiovaskulární hospitalizace – byly nebivololem sníženy o 14 % ($p = 0,039$). Celková mortalita však byla snížena nevýznamně.⁽⁶⁾ Milton Packer z New Yorku, vedoucí autor mnoha studií srdečního selhání, interpretoval výsledky takto: studie SENIORS dává méně přesvědčivé výsledky než studie COPENICUS⁽⁷⁾ s carvedilolem, studie MERIT-HF⁽⁸⁾ s retardovaným metoprololsukcinátem a studie CIBIS II⁽⁹⁾ s bisoprololem, ve kterých se rovněž nalézali starší pacienti. Méně přesvědčivé výsledky byly způsobeny buď zahrnutím pacientů s chronickým srdečním selháním bez výraznější systolické dysfunkce do studie nebo menším vzorkem nemocných nebo jinou příčinou. Obecně lze říci, že účastníci studií mají sklon k optimistické interpretaci výsledků. Nebivolol byl zahrnut v posledních směrnících Evropské kardiologické společnosti mezi betablokátory s prokázanou účinností. Snad. Je ale rovnocenným výše zmíněným betablokátorům? Mohu mít zatím své pochybnosti.

Nepřesvědčivé výsledky poskytla i studie CHARM-Preserved⁽¹⁰⁾ u pacientů s chronickým srdečním selháním a normální systolickou funkcí levé komory srdeční. Pfeffer výsledky studie komentoval: “We did show benefit so they (the patients) should probably receive candesartan”. Yusuf interpretoval výsledky následovně: “Its not absolutely conclusive, but it is highly persuasive”.

Skutečné vysvětlení spočívá patrně v relativně nízké kardiovaskulární mortalitě nemocných, která byla podstatně nižší, než očekávali autoři studie a činila 11,2 % za tři roky oproti 23,7 % u pacientů s chronickým srdečním selháním, způsobeným systolickou dysfunkcí levé komory.

Prospektivní studie sponzorované farmaceutickými firmami bývají finančně neobyčejně náročné. Výsledky studií podstatně rozhojňují a zlepšují naše léčebné možnosti. Přitom výsledek studie není vždy zaručený. Mezi příklady negativních studií patří např. zklamání nad účinností inhibitoru vazopetidáz omapatrilátu⁽¹¹⁾ nebo antagonistů cytokinů nebo antagonistů endotelinových receptorů v léčbě chronického srdečního selhání.⁽¹²⁾

Mezi úskalí prospektivních studií sponzorovaných farmaceutickými firmami patří skutečnost, že pozornost sponzorů se věnuje častým onemocněním. Příkladem je databáze trombolytické léčby akutního infarktu myokardu, jež se opírá o mnoho desítek tisíc nemocných, a databáze trombolytické léčby akutní plicní embolie opírající se o několik set nemocných.

Pozornost se také věnuje převážně novým lékům. Tak například zůstávají otazníky nad digoxinem u nemocných s chronickým srdečním selháním. Je jisté, že velké úsilí v 80. a 90. letech o vynalezení nového léku s inotropním nebo inodilatačním účinkem bylo neúspěšné, přestože byla nově dána do klinického zkoušení celá řada látek. Při chronické léčbě však všechny z nich měly tendenci zvyšovat mortalitu. Z tohoto pohledu vlastně digoxin obstál až překvapivě dobře. Studie DIG⁽¹³⁾ zahrnující více než 7 000 pacientů, nenalezla pozitivní, ale ani negativní ovlivnění celkové nebo kardiovaskulární mortality vlivem digoxinu. Retrospektivní analýza studie⁽¹⁴⁾ však ukázala, že nízké dávky digoxinu vedoucí ke koncentraci digoxinu mezi 0,5–0,8 µg/ml mají tendenci celkovou mortalitu snižovat, zatímco střední a vyšší dávky dosahující koncentrací 1,2–2,0 µg/ml mají tendenci mortalitu zvyšovat. Nízké dávky digoxinu mají modulační účinek na neurohumorální adaptaci, střední a vyšší dávky mají naopak inotropní účinek. Měla by se léčba digoxinem monitorovat stanovením koncentrací digoxinu obdobně jako monitorujeme léčbu warfariem stanovením protrombinu? Bylo by jistě optimální výsledky této retrospektivní analýzy potvrdit randomizovanou prospektivní studií, ale sotva se získá sponzor pro tento lék. Škoda.

Dalším úskalím prospektivních dvojité slepých studií bývá skutečnost, že se někdy vybírá slabší „sparing“ partner. Příkladem je celá řada. Vezměme například studii LIFE.⁽¹⁵⁾ Studie LIFE prokázala větší účinnost losartanu oproti atenololu v léčbě starších hypertoniků s hypertrofií levé komory. O výsledcích není pochyb. Ale betablokátory vedou nejméně účinně z antihypertenziv k regresi hypertrofie levé komory srdeční. Studie LIFE také prokázala, že losartan je účinnější ve snižování komplikací hypertenze, především cévních mozkových příhod. Správná interpretace studie LIFE je, že losartan je účinnější než atenolol a patrně i ostatní betablokátory u starších hypertoniků s hypertrofií levé komory srdeční. Je však nejasné, zda by byl účinnější než thiazidová diuretika nebo dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů nebo inhibitory ACE.

Některé studie „vyrobí“ slabšího „sparing“ partnera tím, že např. podávají enalapril jednou denně místo 2× denně (studie CAMELOT),⁽¹⁶⁾ na což nedávno upozornil Kvasnička⁽¹⁷⁾ na stránkách tohoto časopisu. Captopril je v některých studiích podáván 2× denně místo 3× denně (např. ve studii CAPPP).⁽¹⁸⁾

Dalším úskalím „evidence based“ medicíny je to, že nemocní v prospektivních randomizovaných zaslepených studiích jsou většinou méně nemocní než nemocní v běžné klinické praxi. Věk nemocných bývá nižší. Častost průvodních onemocnění bývá také nižší než v klinické praxi. Nemocní v některých studiích představují jen zlomek zařazených pacientů.⁽¹⁹⁾ Nelze tedy závěry takových studií aplikovat na všechny pacienty, včetně těch, kteří byli ze studie vyloučeni.

Nemocní navíc bývají v klinických studiích pečlivěji sledováni než nemocní v běžné praxi, což předepíše již protokol těchto studií, jež vyžaduje častější a podrobnější klinické i laboratorní kontroly.

Výrazným kladem „evidence based“ medicíny je skutečnost, že umožňuje získat poznatky o léčbě, které lze jen obtížně získat empirií. Umožňuje také získat poznatky o nežádoucích účincích nových léků, které v době registrace léku nebyly známy.

Při interpretaci studií je nutné respektovat zařazovací a vylučovací kritéria studie. Není možné přenášet pozitivní výsledky na nemocné, kteří v dané studii nebyli vůbec sledováni.

Studie RALES⁽²⁰⁾ prokázala významné snížení celkové mortality i mortality na náhlou smrt léčbou spironolaktonem (oproti placebo) u pacientů s chronickým srdečním selháním se systolickou dysfunkcí ve stadiu NYHA III a IV. Byly použity dávky jen 25 mg spironolaktonu (výjimečně 50 mg), nepodávala se žádná další substituce kalia, nemocní byli léčeni kličkovými diuretiky a ze studie byli vyloučeni nemocní s renální dysfunkcí. Navíc byli u pacientů ve studii elektrolyty pečlivě monitorovány.

V Kanadě v provincii Ontario zjistili, že po uveřejnění studie RALES⁽²⁰⁾ (studie neměla žádný marketing, protože spironolakton byl již mnoho let znám) začal nejdříve stoupat počet nemocných hospitalizovaných pro hyperkalemii a později se zvyšoval i počet zemřelých na hyperkalemii.⁽²¹⁾

Riziko hyperkalemie se zvyšuje při renální dysfunkci, přítomnosti diabetes mellitus a ve vyšším věku. Lékaři také mohou přehlédnout ledvinovou dysfunkci vzniklou teprve během léčby. Podle Bozkurta a spol.⁽²²⁾ však někteří pacienti, kterým je podáván spironolakton, jsou léčeni současně nejen inhibitory ACE, ale navíc dostávají přípravky s kaliem nebo dokonce další kalium šetřící diuretika. K hyperkalemii může přispívat i současná léčba nesteroidními antirevmatiky, cyklosporinem, tacrolimem, heparinem, ketoconazolem. Bozkurt a spol.⁽²²⁾ však v záznamech nemocných přijatých na univerzitní kliniku v Los Angeles zjistili, že spironolakton byl podáván i nemocným ve stadiu NYHA II nebo dokonce i nemocným s jen systolickou dysfunkcí levé komory (NYHA I), u nichž ztráty kalia jsou minimální. Navíc tito autoři zjistili, že průměrná dávka spironolaktonu u nemocných přijatých pro hyperkalemii na interní kliniku v Los Angeles byla podstatně vyšší než průměrná dávka spironolaktonu ve studii RALES (40,7 mg oproti jen 26 mg ve studii RALES); 40 % dostávalo navíc přípravky s kaliem, ač neměli hypokalemii, 31 % nemocných pak mělo renální dysfunkci, což bylo vylučovací kritérium ve studii RALES a 46 % pacientů mělo diabetes mellitus.⁽²²⁾ Pacienti s diabetem jsou totiž více senzitivní vůči antagonistům aldosteronu, častěji u nich může vzniknout hyperkalemie a ledvinné selhání. Také starší pacienti a pacienti léčení nesteroidními antirevmatiky vykazují vyšší riziko hyperkalemie. Při léčbě spironolaktonem je také nutnost pečlivého monitorování kalia a kreatininu.

Mezi další úskalí „evidence based“ medicíny patří otázka obtíží s uveřejňováním negativních výsledků studií. Například studie MOXCON,^(23,24) sledující vliv léčby chronického srdečního selhání moxonidinem,

byla předčasně přerušena, protože moxonidin vedl oproti placebo ke zvýšení mortality nemocných – o 20 úmrtí.^(23,24) Studie však byla jen přednesena, ale uveřejněna byla se zpožděním několika let – údajně pro neochotu časopisů uveřejnit negativní výsledky studie MOXCON.⁽²⁴⁾ Měla své opodstatnění, protože moxonidin snižoval koncentraci katecholaminů u nemocných s chronickým srdečním selháním, a tak existovala naděje, že by mohl mít pozitivní účinky podobné betablokátorům. Dnes víme, že příčinou neúspěchu studie MOXCON byla především nadměrná dávka moxonidinu.⁽²⁴⁾

Šéfredaktoři hlavních internistických časopisů s největším impaktem – New England Journal of Medicine, JAMA, Lancet, Annals of Internal Medicine a další – se usnesli zřídit registr všech prospektivních randomizovaných studií, což by mělo prospět evidenci i negativních studií.

NUTNOST MORTALITNÍCH STUDIÍ

Nutnost mortalitních studií je nejlépe patrná na historii hypolipidemické léčby. Skepse mnoha kardiologů byla způsobena tím, že četné studie hypolipidemické farmakoterapie sice byly schopny snížit výskyt koronárních příhod, ale nebyly schopné prokázat pokles hlavního parametru účinnosti – pokles celkové mortality. Objev statinů znamenal radikální zlom. Skepse kardiologů vymizela již po uveřejnění výsledků první sekundárně-preventivní studie se statiny. Byla to studie 4S,⁽²⁵⁾ která vedla oproti placebo k poklesu celkové mortality o 30 % a k poklesu koronární mortality o 42 %.

Zajímavý je také vývoj studií ELITE.^(26,27) Studie léčby chronického srdečního selhání AT₁ blokátorem losartanem – ELITE⁽²⁶⁾ – měla za cíl prokázat, že losartan vede k menšímu ovlivnění ledvinové funkce než captopril. To se neprokázalo, zato ale tato studie naznačila lepší účinek losartanu oproti inhibitoru ACE captoprilu na celkovou mortalitu a na náhlou smrt. Jelikož se nejednalo o mortalitní studii, byl počet úmrtí malý a mohlo se jednat o náhodný nále. Proto FDA (Federální úřad pro léky – Federal Drug Administration) v USA výsledky studie ELITE⁽²⁶⁾ nepřijala za průkaz větší účinnosti losartanu oproti captoprilu ve snižování celkové mortality u nemocných s chronickým srdečním selháním a žádala mortalitní studii. Ta byla skutečně provedena – jednalo se o studii ELITE II. Tato studie⁽²⁷⁾ ale neprokázala nápadné rozdíly pozorované ve studii ELITE⁽²⁶⁾ v úmrtnosti a výsledky poukazovaly naopak na nevýznamný trend ve prospěch captoprilu. Tento příklad názorně dokazuje, že příznivé, byť statisticky významné výsledky snížení celkové mortality, opírající se jen o několik desítek úmrtí, mohou svést na scestí.

Je bohužel skutečností, že vliv „evidence based“ medicíny je menší než bychom si přáli, a to nejen u nás. Preskripce je totiž ovlivňována i jinými faktory: marketing, odměňování ve formě spolupráce a další. Jinak totiž nelze vysvětlit, proč například léky některých lékových skupin vykazují vysokou preskripci, i když postrádají jakoukoliv studii. Firemní letáky nelžou, ale říkají tak 95 % pravdy, někdy i méně.

„Evidence based“ medicína umožňuje získat také poznatky o rizikovitosti některé léčby. Již klasický příklad představují studie CAST.^(28,29) Vědělo se, že při-

tomnost častých komorových extrasystol, včetně komorových extrasystol typu bigeminie, představuje u nemocných po infarktu myokardu zvýšené riziko pro tyto nemocné. Tím více lze ocenit plán studií CAST.^(28,29) Studie si vybrala nemocné po infarktu myokardu s uvedenými komorovými arytmiemi a zkoušela u nich vliv antiarytmik I. třídy: flecainidu, encainidu a moricizinu. Nemocné po infarktu myokardu, u nichž tato antiarytmika vedla k poklesu výskytu komorových arytmií, nebo dokonce k jejich vymizení, randomizovala na skupinu léčenou příslušným antiarytmikem a na skupinu léčenou placebem. Mortalita byla nižší v placebové skupině studie CAST. Tato studie jako první jasně prokázala proarytmický účinek těchto antiarytmik. Obecněji se dá říci, že poukázala na význam studia proarytmických vlastností antiarytmik. Je pak zajímavé, že žaloby podali jak příbuzní zemřelých pacientů léčených zmíněnými antiarytmiky, tak i příbuzní nemocných zemřelých při léčbě placebem.

Měli bychom být také opatrní při rychlém zavádění nových léků do klinické praxe. Z poslední doby vzpomínáme na „cerivastatinovou story“. Zemřeli totiž desítky nemocných léčených cerivastatinem. Příčinou bylo používání vysokých dávek cerivastatinu, časté používání kombinace cerivastatinu s gemfibrozilem, ale hlavní příčinou byl cerivastatin sám, který vedl k mnohem častějšímu výskytu myopatie a i rhabdomyolýzy. Větší spolupráce pacientů s lékaři, větší informovanost pacientů a pečlivější monitorování léčby mohlo jistě počet úmrtí zmenšit, i když ne úplně vymýt.

Také blokátor kalciových kanálů mibefradil byl po krátké době používání vyrazen z léčby, i když jsme byli svědky předčasněho entuziasmu některých kardiologů s tímto blokátorem kalciových kanálů, který představoval první blokátor T-kanálů. Naposledy známe dosud problém COX-2 inhibitorů zvyšujících riziko koronární příhody.

Opatrně tedy s entuziasmem pro nové léky, pokud není dostatečná bezpečnostní báze.

Velké studie umožňují též vyvrátit některé chybné závěry. Někteří autoři se mylně domnívali, že blokátory kalciových kanálů vedou ke zvýšení výskytu maligních onemocnění, vedou ke zvýšení gastrointestinálního krvácení. Dnes vlivem velkých studií s blokátory kalciových kanálů – Syst-Eur,⁽³⁰⁾ ALLHAT,⁽³¹⁾ INSIGHT,⁽³¹⁾ STOP 2⁽³²⁾ a NORDIL⁽³³⁾ a dalších víme, že to není vůbec pravda.

Také několik poznámek k léčbě ischemické choroby srdeční (ICHS) inhibitory ACE: studie HOPE⁽³⁴⁾ a EUROPA⁽³⁵⁾ prokázaly kardioprotektivní význam těchto inhibitorů ACE v léčbě nemocných s ICHS. Zapomíná se ale často na skutečnost, že průkaz byl podán pro dávku 10 mg ramiprilu a 8 mg perindoprilu. Aby průkaz studie byl komplikovanější, byla dávka 10 mg ramiprilu podávána navečer. V běžné praxi se však podávají převážně dávky ramiprilu, které jsou 4–8× menší (například 1,25 mg či 2,5 mg); obdobně tomu je s dávkováním perindoprilu, který se často podává v dávce 2 mg nebo 4 mg. Nižší dávkování je ale mnohdy oprávněno klinickým stavem pacienta. Studie HOPE⁽³⁴⁾ a EUROPA⁽³⁵⁾ však nedokládají účinnost v prevenci ICHS častěji užívaných nižších dávek ramiprilu a perindoprilu. Účinnost nižších dávek neznáme. Vzhledem k nákladnosti velkých pro-

spektivních multicentrických studií pochybuji o tom, že by byly provedeny studie s nižšími dávkami ramiprilu nebo perindoprilu. Lze pouze předpokládat, že i nižší dávky mají určitý příznivý účinek.

Proč se vlastně některé studie soustřeďují na ověření účinnosti maximálních dávek léků? Je to patrně obava z toho, že by se nižší dávky nemusely projevit jako účinné a tak by se pak musely provádět další nákladné studie s vyšší dávkou.

Nicméně existují údaje o účinnosti nižších dávek některých léků – inhibitorů ACE a betablokátorů v léčbě chronického srdečního selhání. Studie ATLAS porovnávala účinek výrazně vysokých dávek inhibitoru ACE lisinoprilu (32,5–35 mg) s nízkými dávkami (2,5–5 mg).⁽³⁶⁾ Léčba vysokými dávkami lisinoprilu neměla výrazně větší účinek na celkovou mortalitu (nevýznamný rozdíl činil jen 8 %) a významně byl vysokou dávkou lisinoprilu snížen jen počet hospitalizací. Porovnání výsledků studie ATLAS s výsledky studie SOLVD ukázalo, že léčba nízkými dávkami lisinoprilu ACE není bez účinku, ale ten je zhruba poloviční než účinek vysokých dávek. Studie ATLAS podává důkazy pro účinnost i nízkých dávek inhibitorů ACE, i když tato účinnost je podstatně nižší. Existují také zajímavé údaje o účinnosti nižších dávek betablokátorů v léčbě srdečního selhání. Retrospektivní analýza studie MERIT-HF⁽³⁷⁾ ukázala, že nižší dávky retardovaného metoprololsukcinátu (průměr 76 mg, n = 412) měly obdobný účinek jako vysoké dávky (průměr 192 mg, n = 1 202).⁽³⁷⁾ Snížení rizika bylo v obou skupinách obdobné, což mohlo být způsobeno stejným stupněm betablokád, posuzováno podle tepové frekvence.⁽³⁷⁾ Analogické výsledky přinesla i retrospektivní analýza studie CIBIS II.⁽³⁸⁾ Autoři této analýzy stratifikovali použité dávky bisoprololu do tří skupin: nízké (1,25 mg nebo 2,5 mg nebo 3,75 mg), střední (5 mg nebo 7,5 mg) a vysoké (10 mg). Celková mortalita byla významně snížena ve všech těchto třech skupinách.⁽³⁸⁾ Jedinou námitkou vůči oběma studiím je jejich retrospektivní povaha. Nicméně naznačují, že někteří nemocní jsou vůči betablokátorům více senzitivní a žádoucího zpomalení tepové frekvence se dosahuje při použití nižších dávek. Nicméně evropská doporučení o léčbě srdečního selhání⁽³⁹⁾ stále doporučují titraci k cílovým dávkám použitým v randomizovaných studiích. Důvodem je skutečnost, že údaje o podobné účinnosti betablokátorů pocházejí jen z retrospektivní analýzy.

Které výsledky prospektivních randomizovaných studií jsou nejcennější?

Nejcennější jsou studie předčasně ukončené pro významné pozitivní výsledky.

Nicméně i ty mohou mít svá úskalí, jak to dokazuje rozbor předčasně ukončených studií nedávno uveřejněný.⁽⁴⁰⁾ Podle autorů tohoto rozboru chybí v některých předčasně ukončených studiích uvedení důvodu, pro který byly předčasně ukončeny. Jiným problémem může být skutečnost, že v předčasně ukončené studii se někdy jeví nadměrný léčebný účinek způsobený malým počtem příhod.⁽⁴⁰⁾ Cenné jsou i studie negativní.

Méně přesvědčivé jsou studie se slabším „sparing“ partnerem nebo studie, kde pozitivní výsledek se hledá v kombinovaném cíli.

Ale při závěrečném hodnocení významu „evidence based“ medicíny musíme být skromní. V některých

oblastech medicíny existuje obrovský rozpor mezi poznatky vědy a aktuální praxí. Stav kontroly hypertenze v populaci nazývají britští lékaři právem kardiovaskulárním skandálem č. 1.⁽⁴¹⁾ Doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi,⁽⁴²⁾ stejně jako doporučení České společnosti pro hypertenzi,⁽⁴³⁾ stanoví jako cíle léčby hypertenze snížení TK pod 140/90 mm Hg a u diabetiků pod 130/80 mm Hg. Naše studie však ukázaly, že v náhodném vzorku hypertoniků z ordinací 150 praktických lékařů byl TK snížen pod 140/90 mm Hg jen u 18 % hypertoniků.⁽⁴⁴⁾ Situace v sousedním Německu však není lepší. Provedli rozsáhlou studii kontroly hypertenze u praktických lékařů v Německu, které se účastnilo 45 125 pacientů vyšetřených 1 912 lékaři. Přestože počet pacientů v německé studii byl 20x větší než v naší studii, výsledky byly obdobné. Cílových hodnot TK pod 140/90 mm Hg bylo dosaženo také jen u 18 % hypertoniků v ordinacích německých praktických lékařů.⁽⁴⁵⁾ Výsledky u pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus byly ještě horší. Cílových hodnot pod 130/80 mm Hg bylo dosaženo v naší studii pouze u 4 % nemocných.⁽⁴⁶⁾ Nedávno uveřejněná italská studie ukázala, že cílových hodnot pod 130/80 mm Hg se dosahuje v Itálii jen u 3 % diabetiků s hypertenzí.⁽⁴⁷⁾ Výsledky jsou tedy v České republice stejně neuspokojivé jako v Německu nebo v Itálii.

Skutečnost, že léčba hypertenze snižuje morbiditu a mortalitu cerebrovaskulární a koronární i srdečního selhání, je známá již 35 let. Skutečnost, že léčbu potřebuje i izolovaná systolická hypertenze starších osob, a že léčba výrazně zlepší prognózu těchto nemocných, známe 10–15 let. Přesto ale existují lékaři, kteří se stále mylně domnívají, že „normální systolický krevní tlak = 100 + věk. Na špatné kontrole hypertenze se podílejí jak lékaři (nedostatečně energická léčba), tak pacienti (špatná adherence k léčbě – důvodem bývá nedostatečná motivace).

Kardiovaskulárním skandálem č. 2 nazývají britští lékaři současný stav hypolipidemické léčby statiny. Často nejsou léčeni statiny nejvíce rizikováni pacienti s ICHS a naopak jsou statiny léčeni mnohdy nemocní s celkovým nízkým kardiovaskulárním rizikem. V Kanadě v provincii Ontario použili zdravotnickou databázi, vzájemně propojených zařízení, zahrnující údaje o léčbě více než 1,4 milionu starších jedinců.⁽⁴⁸⁾ Do studie bylo zařazeno 306 077 nemocných ve věku 66 let a starších s kardiovaskulárním onemocněním nebo s diabetes mellitus v anamnéze. Častost předepisování statinů se snižovala o 6,4 % s každým dalším rokem věku a s každým 1% zvýšením předpokládaného rizika úmrtí do tří let. U diabetiků existovala menší pravděpodobnost, že jim budou předepsány statiny.⁽⁴⁸⁾ Čím bylo riziko pacienta menší, tím spíše byl léčen statinem!⁽⁴⁸⁾ Tyto údaje nenavštěvují pozornému čtení důkazů studií „evidence based“ medicíny.

Propastný rozdíl existuje také mezi tím, jaká je současná praxe léčby chronického srdečního selhání u praktických lékařů, ale i v nemocnicích, a jaké jsou poznatky „evidence based“ medicíny. Podle poznatků „evidence based“ medicíny by měli být všichni nemocní s chronickým srdečním selháním léčeni kombinací inhibitorů ACE a některých betablokátorů (bisoprolol, carvedilol nebo retardovaný metoprolol-

sukcinát). Ve skutečnosti podle evropské studie IMPROVEMENT of HF⁽⁴⁹⁾ je tak léčena pouze jedna pětina nemocných v Evropě a jedna čtvrtina nemocných v České a Slovenské republice.^(50,51) Studie Evropské kardiologické společnosti EUROHEART-Heart Failure Survey v nemocnicích nedopadla lépe. Pouze 17,8 % pacientů s chronickým srdečním selháním je léčeno touto kombinací.^(51,52)

Jaké je řešení? Obtížné. Guidelines zůstávají bez většího vlivu na praktické lékaře, jak ukazují zkušenosti z USA. Lze také říci, že máme guidelines zbytečně mnoho a také podle mne se zbytečně často obnovují. Vyjádřeno americkými praktickými lékaři: „Do not change too frequently your message!“ (Neměňte příliš často Vaše poselství!)

Je jisté, že farmaceutické firmy by mohly sehrát v budoucnosti významnou úlohu v šíření nových poznatků. Lze říci, že některé firmy se o to snaží již dnes, ale trvá u nich snaha marketingu, který se příliš věnuje tržním aspektům.

Dobře prováděná výchova populace by mohla přinést rychlejší výsledky, ale většina z nás ani neví, že ji neumí provádět. Prohráváme s alternativní medicínou, s nezměrnou vírou ve vitamíny, rostlinné léky, homeopatii, léčitele a další mýty.

LITERATURA

1. Widimský J. 50 let historie léčby hypertenze. Praha: Triton, 2001:159.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97.
4. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560–72.
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–53.
6. Flather MB, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215–25.
7. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002;106:2194–9.
8. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:9–13.
9. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. (CIBIS-II). *Lancet* 1999; 353:9–13.

10. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. for the CHARM investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
11. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure. The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
12. Widimský J a kol. Srdeční selhání. Praha: Triton, 2003: 556.
13. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
14. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcome in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-8.
15. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. for the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
16. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. for the CAMELOT Study. A randomized controlled trial. Effect of anti-hypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. *JAMA* 2004;292:2217-26.
17. Kvasnička J. Nutí nás evidence-based medicine ke kritickému myšlení? *Cor Vasa* 2005;47:K 138.
18. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
19. Jerie P. Úskalí klinického zkoušení nových léků. *Čas Lék čes* 1999;138:632-7.
20. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators (RALES). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
21. Juurlink DN, Mandani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004;351: 543-51.
22. Bozkurt B, Agostoni I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure. When an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:211-4.
23. Coats AJ. Heart failure 99: the MOXCON study. *Int J Cardiol* 1999;71:109-11.
24. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al. for the MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:659-68.
25. Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
26. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. on behalf of ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
27. Pitt B, Poole-Wilson Ph, Segal R, et al. on behalf of the ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study. ELITE II. *Lancet* 2000;355: 1582-7.
28. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators (CAST I). Preliminary report. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
29. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators (CAST II). Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:227-33.
30. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. for the Systolic Hypertension – Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997;360:757-64.
31. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine. GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;256:366-72.
32. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al. for the STOP-Hypertension-2 study group: Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
33. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
34. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
35. The European trial on reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-8.
36. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. on behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
37. Wikstrand D, Hjalmarsen A, Waagstein F, et al. for the MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcome in patients with heart failure. Analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:491-8.
38. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003;24:552-9.
39. The Task Force for the diagnosis and treatment of congestive heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
40. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NKJ, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005;294:2203-18.
41. Widimský J. Kardiologický skandál č. 1 – špatná léčba hypertenze v populaci. *Cor Vasa* 2003;45:530-2.
42. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines committee. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
43. Cífková R, Horký K, Widimský J sr., et al. za Českou společnost pro hypertenzi. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. *Cor Vasa* 2004;47:K 3-K 16.

44. Widimský J, Sachová M, Lánská M, Souček M, Kalita Z. Vysoká prevalence a špatná kontrola hypertenze v ordinacích praktických lékařů. *Vnitř Lék* 2005;51:1087–94.
45. Sharma A, Wittobee A-H, Kirch W, et al. High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study. *J Hypertens* 2004;22:479–86.
46. Widimský J, Souček M, Sachová M, Lánská V. Hypertenze a diabetes mellitus v ordinacích praktických lékařů. Výskyt hypertenze a její kontrola. *Cor Vasa* 2005; 47:127–33.
47. Mania G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, et al. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensives patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005; 23:1575–81.
48. Ko DT, Mandani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004;291:1864–70.
49. Cleland JGF, Cohen-Solal A, Cosin Aguilar J, et al. for the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators and the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an International Survey. *Lancet* 2002;360:1631–9.
50. Widimský J, Lánská V, Magulová D, Sachová M. Průzkum stavu aktuální praxe diagnostiky a léčby srdečního selhání v ordinacích všeobecných lékařů v České a Slovenské republice v roce 1999. 2. část programu IMPROVEMENT of HF. *Cor Vasa* 2001;43:345–54.
51. Widimský J, Špinar J. Nedostatky léčby srdečního selhání v Evropě. Zaostává klinická praxe za evropskými doporučeními? Zaostává Česká republika za Evropou? *Cor Vasa* 2003;45:481–5.
52. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The Euro-Heart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464–75.

Došlo do redakce 14. 10. 2005

Přijato k otištění 15. 11. 2005