

# Charakteristika a farmakoterapie nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie v České republice

Jaromír Hradec, John Wikstrand\*, Lubica Černáková\*\*

3. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika, \*Wallenberg Laboratory for Cardiovascular Research, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Švédsko, \*\*AstraZeneca Clinical Research Unit, Praha, Česká republika

Hradec J, Wikstrand J, Černáková L. **Charakteristika a farmakoterapie nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie v České republice.** *Cor Vasa* 2009;51(4):268–273.

**Úvod:** Spolehlivé informace o klinických charakteristikách a léčbě nemocných s chronickým srdečním selháním v České republice (ČR) chybějí. Národní údaje z průzkumů IMPROVEMENT-HF v ordinacích praktických lékařů a EUROHEART-HF v nemocnicích jsou nepřesné a mají mnoho omezení.

**Cíl:** Zjistit údaje o klinickém stavu a farmakoterapii nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie v ČR.

**Metodika:** Byly vyhodnoceny údaje o 497 nemocných, kteří byli v ČR zařazeni do mezinárodní multicentrické klinické studie CORONA. Charakteristiky českých nemocných byly porovnány s charakteristikami 5 011 nemocných zařazených do této studie celkem v 19 evropských zemích.

**Výsledky:** Průměrný věk českých nemocných byl  $73 \pm 7$  let, 78 % z nich byli muži. Jejich průměrná hodnota EF byla  $0,31 \pm 0,06$ ; podle klasifikace NYHA bylo 33 % pacientů ve třídě II, 66 % ve třídě III a 0,4 % ve třídě IV; průměrná koncentrace NT-proBNP =  $293 \pm 350$  s mediánem 173 pg/ml. Průměrná hodnota tlaku krve byla  $130 \pm 13/76 \pm 8$  mm Hg; body mass indexu  $27,6 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>; celkového cholesterolu  $5,3 \pm 1,0$ ; LDL-cholesterolu  $3,5 \pm 0,9$ ; HDL-cholesterolu  $1,2 \pm 0,3$  a triglyceridů  $2,0 \pm 1,2$  mmol/l. Infarkt myokardu prodělalo 70 % pacientů, hypertenzi mělo 67 %, diabetes mellitus 45 %, fibrilaci nebo flutter síní 43 % a implantovaný kardiostimulátor mělo 21 % nemocných. Pacienti byli dobře léčeni – 89 % užívalo diuretika, 43 % spironolacton, 92 % inhibitor ACE nebo sartan, 71 % beta-blokátor a 32 % digoxin. Průměrné denní dávky jednotlivých léků však byly většinou nižší než doporučené. Celková mortalita českých nemocných byla po průměrnou dobu sledování téměř o 33 měsíců nižší než u nemocných v ostatních evropských zemích (26,2 % vs. 29,7 %;  $p < 0,01$ ).

**Závěr:** Prezentovaná analýza přinesla podrobné informace o klinickém stavu a farmakologické léčbě nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie v ČR. Ve srovnání s podobnými nemocnými v jiných evropských zemích měli čeští nemocní více rizik, přesto ale měli nižší celkovou mortalitu.

**Klíčová slova:** Systolické srdeční selhání – Studie CORONA – Farmakoterapie

Hradec J, Wikstrand J, Černáková L. **The characteristics and drug therapy of patients with chronic systolic heart failure of ischemic etiology in the Czech Republic.** *Cor Vasa* 2009;51(4):268–273.

**Introduction:** There is a lack of reliable information about the clinical characteristics and treatment of patients with chronic heart failure in the Czech Republic (CR). Nationwide data from the IMPROVEMENT-HF survey carried out in the offices of general practitioners, and the EUROHEART-HF survey in hospitals are inaccurate and have numerous limitations.

**Aim:** To obtain data about the clinical status and drug therapy of patients with chronic systolic heart failure of ischemic origin in the CR.

**Methods:** Data from a total of 497 patients enrolled within the CR into the international multicenter clinical CORONA trial were analyzed. The characteristics of Czech patients were compared with those of 5,011 patients included into the trial in a total of 19 European countries.

**Results:** The mean age of Czech patients was  $73 \pm 7$  years, with 78% of them being men. Their mean EF was  $0.31 \pm 0.06$ ; using the NYHA classification, 33% of patients were Class II, 66% in Class III, and 0.4% in Class IV; mean NT-proBNP levels were  $293 \pm 350$  pg/ml, with a median of 173 pg/ml. The mean blood pressure was  $130 \pm 13/76 \pm 8$  mmHg; mean body mass index  $27.6 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup>; total cholesterol  $5.3 \pm 1.0$ ; LDL-cholesterol  $3.5 \pm 0.9$ ; HDL-cholesterol  $1.2 \pm 0.3$ , and triglycerides  $2.0 \pm 1.2$  mmol/l. Seventy percent of patients had had

a myokardialní infarktem, hypertenze byla přítomna u 67%, diabetes mellitus u 45%, atrial fibrilace nebo flutter u 43%, a 21% pacientů mělo permanentní kardiostimulátor. Pacienti byli léčeni správně, s 89% užíváním diuretik, 43% spironolaktone, 92% ACE inhibitory nebo angiotenzin receptorovými blokátory, 71%  $\beta$ -blokátory a 32% digoxinem. Nicméně, průměrné denní dávky byly obvykle nižší než doporučené. Celková mortalita českých pacientů během průměrného sledovacího období téměř 33 měsíců byla nižší než u pacientů z ostatních evropských zemí (26,2% vs. 29,7%;  $p < 0,01$ ).

**Conclusion:** The present analysis has furnished detailed information about the clinical status and drug therapy of patients with chronic systolic heart failure of ischemic origin in the Czech Republic. While, compared with similar patients in other European nations, Czech patients had more risk factors, their overall mortality was lower.

**Key words:** Systolic heart failure – CORONA trial – Drug therapy

**Adresa:** prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., 3. interní klinika, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: jhradec@vfn.cz

## Úvod

Prevalence i incidence chronického srdečního selhání v rozvinutých zemích celosvětově narůstá. Podle výsledků EuroHeart Failure Survey činí průměrná prevalence srdečního selhání v Evropě 1,3 % a exponenciálně narůstá s věkem.<sup>(1)</sup> V České republice (ČR) je situace podobná. Srdeční selhání se stalo jednou z nejčastějších příčin závažné morbidity dospělých. Počet hospitalizací pro srdeční selhání se za posledních dvacet let zvýšil v rozvinutých zemích čtyřnásobně, v ČR podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) za stejné období takřka pětinašobně.<sup>(2)</sup> Srdeční selhání, ať již nově vzniklé, nejčastěji jako komplikace akutního koronárního syndromu, nebo akutně zhoršené chronické srdeční selhání, se stalo nejčastější příčinou hospitalizace dospělých na interních odděleních nemocnic.<sup>(3)</sup> Důvody jsou mnohé – zejména stále se zlepšující léčba chronických (např. hypertenze) i akutních (např. akutní koronární syndromy) kardiovaskulárních stavů a prodlužující se průměrná délka života spojená s rychlým a významným stárnutím populace.

Přestože se srdeční selhání v rozvinutých zemích rychle stává závažným medicínským problémem, takže se trochu nadneseně mluví až o epidemii 21. století, a přestože léčení nemocných se srdečním selháním odebírá nezanedbatelnou část prostředků určených na zdravotní péči,<sup>(3)</sup> chybí nám u nás spolehlivé informace o klinických charakteristikách a léčbě nemocných s chronickým srdečním selháním. Existují pouze údaje ze dvou evropských mezinárodních průzkumů – IMPROVEMENT of HF a EuroHeart Failure Survey, kterých se zúčastnila také česká centra.<sup>(1,4,5)</sup> Průzkum Improvement of HF analyzoval v roce 1999 údaje o nemocných s pravděpodobným chronickým srdečním selháním v ordinacích praktických lékařů v několika evropských zemích,<sup>(5)</sup> zatímco průzkum EuroHeart Failure Survey I analyzoval v letech 2000–2001 ve 24 evropských zemích údaje o nemocných, kteří byli hospitalizováni na kardiologických nebo interních odděleních nemocnic a zemřeli nebo byli propuštěni s diagnózou chronické srdeční selhání.<sup>(1,4)</sup> Každý z těchto průzkumů zahrnul přibližně 11 000 nemocných, a oba tak představují největší databázi o diagnostice a léčbě chronického srdečního selhání v Evropě. Z obou průzkumů máme sice k dispozici národní údaje,

které byly publikovány,<sup>(6–8)</sup> ale tyto údaje mají mnoho nej-různějších limitací a často jsou i nepřesné.

Využili jsme toho, že ve velké mezinárodní mortalitně-morbiditní klinické studii s nemocnými s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie CORONA bylo randomizováno takřka 500 nemocných z ČR. Řídící výbor (Executive Committee) této studie nám uvolnil vstupní národní údaje, takže jsme je mohli analyzovat a charakterizovat obvyklý klinický obraz a léčbu nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie v ČR.

## Soubor nemocných a metodika

Studie CORONA byla randomizovaná, dvojitě slepá a placebem kontrolovaná klinická studie. Byli do ní zařazeni nemocní s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie ve věku  $\geq 60$  let, s ejekční frakcí  $\leq 0,40$  (pokud byli klinicky ve funkční třídě III a IV podle klasifikace NYHA) nebo  $\leq 0,35$  (pokud byli klinicky ve funkční třídě II podle NYHA), kteří neužívali hypolipidemika a neměli v době zařazení k jejich užívání jednoznačnou indikaci.<sup>(9,10)</sup> Tito nemocní byli v poměru 1 : 1 randomizováni k užívání buď rosuvastatinu 10 mg denně, nebo placeba. Celkem bylo randomizováno 5 011 nemocných, z tohoto počtu 497 (přibližně 10 %) ve 23 centrech v ČR. Výsledky studie byly publikovány v renomovaném mezinárodním časopise<sup>(11)</sup> a bylo o nich referováno i v českém odborném písemnictví.<sup>(12)</sup>

Ve stručnosti: Ve srovnání s placebem vedl rosuvastatin k poklesu LDL-cholesterolu v plazmě o 45 % ( $p < 0,001$ ) a hsCRP o 37,1 % ( $p < 0,001$ ). Primární sledovaný kombinovaný výsledný ukazatel (kardiovaskulární mortalita + nefatální infarkty myokardu a nefatální cévní mozkové příhody) se při sledování po průměrnou dobu 32,8 měsíců objevil u 692 nemocných ve skupině léčené rosuvastatinem a u 732 nemocných ve skupině léčené placebem (HR = 0,92, 95% CI = 0,83–1,02;  $p = 0,12$ ).

Antropometrické údaje a klinické charakteristiky byly hodnoceny základními metodami deskriptivní statistiky. Podle okolností byly vyjádřeny buď jako průměrné hodnoty  $\pm$  SD, nebo v procentech. Rozdíly mezi českými nemocnými a celým souborem byly hodnoceny Studentovým

nepárovým  $t$ -testem nebo  $\chi^2$  testem. Za statisticky významné byly považovány hodnoty  $p < 0,05$ .

## Výsledky

### Klinická charakteristika

Vybrané vstupní klinické charakteristiky nemocných randomizovaných do klinické studie CORONA v ČR ( $n = 497$ ) v porovnání se všemi nemocnými randomizovanými do této studie v 21 evropských zemích a Jihoafrické republice ( $n = 5\,011$ ) jsou souhrnně uvedeny v *tabulce 1*. Průměrný věk českých nemocných byl  $73 \pm 7$  let a statisticky významně se nelišil od průměrného věku všech nemocných ve studii. Oba soubory nemocných se nelišily ani v ostatních antropometrických a vybraných klinických a laboratorních ukazatelích včetně plazmatických koncentrací kreatininu, NT-proBNP, hsCRP a jednotlivých složek lipidogramu.

Čeští nemocní měli ve srovnání s nemocnými z ostatních evropských zemí významně vyšší výskyt hypertenze (67,2 vs. 63,0 %;  $p < 0,05$ ) a diabetes mellitus (44,7 vs. 29,0 %;  $p < 0,01$ ), významně častěji měli v anamnéze prodělaný infarkt myokardu (70 vs. 60 %;  $p < 0,01$ ), koronární revascularizaci, ať již chirurgickou nebo katetrizační (31 vs. 26 %;  $p < 0,05$ ), fibrilaci nebo flutter síní (43 vs. 24 %;  $p < 0,01$ ) a implantovaný trvalý kardiostimulátor (30 vs. 11 %;  $p < 0,01$ ). Naopak, významně méně často byli čeští nemocní aktuálními kuřáky (5,0 vs. 8,5 %;  $p < 0,01$ ), méně často trpěli stabilní anginou pectoris (56 vs. 73 %;  $p < 0,01$ ) a méně často měli implantován kardioverter-defibrilátor [ICD] (1,6 vs. 2,75 %;  $p < 0,01$ ).

### Farmakoterapie

Přehled farmakoterapie českých nemocných ve srovnání s nemocnými v ostatních evropských zemích je uveden v *tabulce 2*. Nemocní v ČR užívali poněkud méně častěji beta-blokátory a kličková diuretika, naopak o něco častěji spironolacton. Jinak byla farmakoterapie českých nemocných srovnatelná s farmakoterapií nemocných v celé studii CORONA.

Bohužel, v primární publikaci výsledků studie CORONA nebylo uvedeno, jaké přípravky v rámci jednotlivých lékových skupin nemocní užívali, ani nebyly uvedeny denní dávky užívaných léků. Proto nebylo možné porovnat, zda a jak se liší spektrum přípravků užívaných v ČR a jejich dávkování od spektra přípravků užívaných v ostatních evropských zemích a jejich denních dávek. Přehled přípravků v rámci jednotlivých lékových skupin, které se v ČR používají v léčbě chronického srdečního selhání, spolu s jejich průměrnými denními dávkami, je uveden v *tabulce 3*. Nejčastěji užívanými inhibitory ACE jsou zhruba stejným podílem: perindopril ( $n = 131$ ) a ramipril ( $n = 123$ ); nejčastěji užívanými beta-blokátory pak metoprolol ( $n = 138$ ) a carvedilol ( $n = 127$ ). Všechny inhibitory ACE i beta-blokátory jsou však podávány v podstatně nižších denních dávkách než doporučují platné doporučené postupy. Např. průměrná denní dávka perindoprilu je 4 mg (medián také 4 mg), ramiprilu jen 3,7 mg (medián = 2,5 mg), lisinoprilu

8,6 mg (medián = 10 mg), bisoprololu 3,3 mg (medián = 2,5 mg), carvedilolu 17,5 mg (medián = 12,5 mg) a metoprololu 74,2 mg (medián = 50 mg) atd.

### Celková mortalita

Za průměrnou dobu sledování 32,8 měsíců zemřelo v celé studii CORONA ze všech příčin 1 487 z 5 011 zařazených nemocných, tj. 29,7 %, zatímco z 497 nemocných zařazených do této studie v ČR zemřelo 130 nemocných, tj. 26,2 %,  $p < 0,01$  (viz *tabulka 4*).

## Diskuse

Dosud existující údaje o klinické charakteristice, diagnostice a léčbě nemocných s chronickým srdečním selháním v ČR pocházejí ze dvou zdrojů. Prvním z těchto zdrojů je průzkum IMPROVEMENT-HF.<sup>(6)</sup> V rámci tohoto mezinárodního průzkumu byly v České a Slovenské republice sbírány údaje od 94 náhodně vybraných praktických lékařů celkem u 477 nemocných, kteří byli funkčně hodnoceni ve třídě II–IV podle klasifikace NYHA a léčeni diuretiky. Tento průzkum je dnes již deset let starý; je velmi pravděpodobné, že do něho byli zařazeni i nemocní, kteří chronické srdeční selhání neměli a diuretika užívali z jiných důvodů, např. pro hypertenzi nebo pro periferní otoky nekardiální etiologie. Diagnóza chronického srdečního selhání totiž nebyla verifikována vyšetřením ani kardiologa, ani specializovanými pomocnými metodami, jako je echokardiografie či stanovení plazmatické koncentrace natriuretických peptidů. Druhý z těchto zdrojů představuje průzkum organizovaný Evropskou kardiologickou společností EuroHeart Failure Survey I z roku 2001.<sup>(1)</sup> Do tohoto průzkumu byli zařazeni pouze hospitalizovaní nemocní, kteří v průběhu hospitalizace zemřeli nebo byli propuštěni s diagnózou srdečního selhání. V ČR se tohoto průzkumu zúčastnila pouze dvě terciární centra – Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a IKEM Praha. Získané údaje proto nejsou rozhodně reprezentativní pro ambulantní nemocné s chronickým srdečním selháním.

Ambulantní nemocní, kteří byli zařazeni do klinické studie CORONA, měli diagnózu chronického srdečního selhání stanovenou kardiologem na základě odpovídajících symptomů, objektivního průkazu systolické dysfunkce levé komory a u podstatné části zařazených nemocných také dodatečným stanovením plazmatické koncentrace NT-proBNP;<sup>(9)</sup> tedy tak, jak to požadují doporučené postupy.<sup>(2)</sup> Samozřejmě, že i tento soubor nemocných byl selektován – zařazovacími a vylučovacími kritérii podle protokolu studie CORONA.<sup>(9)</sup> Zařazení mohli být pouze nemocní ve věku  $\geq 60$  let, u nichž mělo srdeční selhání ischemickou etiologii, kteří nebyli léčeni statiny nebo jinými hypolipidemiky; nebyli také, podle názoru ošetřujícího lékaře, v době zařazení k takové léčbě indikováni. Analyzované údaje se tedy netýkají nemocných se srdečním selháním neischemické etiologie a nemocných se srdečním selháním se zachovanou systolickou funkcí levé komory.

**Tabulka 1 Srovnání průměrných vstupních hodnot vybraných klinických ukazatelů podskupiny českých nemocných a všech nemocných randomizovaných do klinické studie CORONA**

Parametr (jednotky)	Nemocní z ČR	Nemocní v celé studii CORONA	Statistická významnost rozdílu
N	497	5 011	NA
Věk (roky)	73,4 ± 6,8	72,6 ± 7,1	NS
rozmezí	60–93	60–103	–
Ženy (%)	22	24	NS
Výška (cm)	171 ± 8	???	–
Tělesná hmotnost (kg)	81 ± 15	???	–
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 ± 4,2	27,0 ± 4,6	NS
SF (min <sup>-1</sup> )	73 ± 11	72 ± 11	NS
TK: (mm Hg)			
systolický	130 ± 13	129 ± 17	NS
diastolický	76 ± 8	76 ± 9	NS
Kreatinin (μmol/l)	115 ± 27	115 ± 28	NS
Kreatinin > 130 (%)	22,4	23,5	NS
eGFR <sub>MDRD</sub> (ml/min/m <sup>2</sup> )	58 ± 14	58 ± 15	NS
hsCRP (mg/l)	6,4 ± 9,8	???	–
medián	3,1	3,5	–
Třída NYHA:			
II (%)	34	37	NS
III (%)	66	62	
IV (%)	0,4	1,4	
EF	0,31 ± 0,06	0,31 ± 0,07	NS
NT-proBNP (pg/ml)	293 ± 350	???	NS
medián (pg/ml)	173	173	
Lipidy: (mmol/l)			
celkový cholesterol	5,27 ± 1,02	5,36 ± 1,09	NS
LDL-cholesterol	3,49 ± 0,89	3,55 ± 0,94	NS
HDL-cholesterol	1,24 ± 0,32	1,24 ± 0,35	NS
triglyceridy	1,96 ± 0,24	2,0 ± 1,28	NS
apoB/apoA <sub>1</sub>	0,84 ± 0,24	0,87 ± 0,25	NS
Hypertenze (%)	67,2	63,0	<i>p</i> < 0,05
Diabetes mellitus (%)	44,7	29,5	<i>p</i> < 0,01
Aktuální kuřáctví (%)	5,0	8,5	<i>p</i> < 0,01
IM v anamnéze (%)	70	60	<i>p</i> < 0,01
Stabilní AP (%)	56	73	<i>p</i> < 0,01
anamnesticky i aktuální			
Koronární revaskularizace – CABG nebo PCI (%)	31	26	<i>p</i> < 0,05
CMP v anamnéze (%)	13,5	12,5	NS
ICHDK (%)	13,7	???	–
Fibrilace/flutter síní (%)	43	24	<i>p</i> < 0,01
Trvalá KS (%)	30	11	<i>p</i> < 0,01

NA – nehodí se, NS – statisticky nevýznamné, BMI – index tělesné hmotnosti (body mass index), SF – srdeční frekvence, TK – tlak krve, eGFR<sub>MDRD</sub> – rychlost glomerulární filtrace vypočtená podle vzorce „modified diet in renal disease“, hsCRP – C-reaktivní protein stanovený vysoce senzitivní metodou, NYHA – funkční klasifikace klinické závažnosti srdečního selhání podle New York Heart Association, EF – ejekční frakce levé komory; NT-proBNP – N-terminální konec molekuly natriuretického prohormonu typu B, IM – infarkt myokardu; AP – angina pectoris, CABG – chirurgická koronární revaskularizace (coronary artery bypass grafting), PCI – perkutánní koronární intervence (percutaneous coronary intervention), CMP – cévní mozková příhoda, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, KS – kardiostimulace



**Tabulka 2 Srovnání farmakoterapie v podskupině českých nemocných a všech nemocných randomizovaných do klinické studie CORONA**

Parametr (jednotky)	Nemocní z ČR	Nemocní v celé studii CORONA	Statistická významnost rozdílu
Diuretika celkem (%)	88	89	NS
kličková (%)	72	76	$p < 0,05$
Beta-blokátory (%)	71	75	$p < 0,05$
Inhibitory ACE (%)	81	80	NS
Blokátory receptorů AT <sub>1</sub> pro angiotensin II (%)	13	???	–
Inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT <sub>1</sub> pro angiotensin II (%)	92	92	NS
Spironolacton (%)	43	39	$p < 0,05$
Digoxin (%)	32	33	NS

NS – statisticky nevýznamné, ACE – angiotensin konvertující enzym

Nemocní, kteří byli do studie CORONA zařazeni v ČR, měli ve srovnání se všemi nemocnými zařazenými do studie CORONA významně vyšší prevalenci hypertenze (absolutně o 4 %) a diabetes mellitus (absolutně o 15 %, relativně o 50 %), častěji prodělali infarkt myokardu (IM), absolutně o 10 %, častěji byli po koronární revascularizaci (absolutně o 5 %), daleko častěji měli fibrilaci síní (takřka dvojnásobně) a daleko častěji měli implantován trvalý kardiostimulátor (takřka trojnásobně). Protože v celém souboru nemocných, zařazených do studie CORONA, figurují také čeští nemocní, kterých je v tomto souboru přibližně 10 %, jsou skutečné rozdíly mezi českými nemocnými a celým souborem nemocných ve studii CORONA mitigovány. Rozdíly mezi českými nemocnými a nemocnými zařazenými

**Tabulka 3 Průměrné denní dávky léků na srdeční selhání u nemocných ve studii CORONA, kteří byli do studie randomizováni v ČR**

Skupina léků přípravek	N	Průměrná denní dávka (mg)	Rozmezí (mg)	Medián dávky (mg)
Inhibitory ACE:				
perindopril	131	4,0	2–8	4
ramipril	123	3,7	1,25–10	2,5
enalapril	26	15,4	5–40	20
lisinopril	7	8,6	5–10	10
fosinopril	23	19,1	10–40	20
Beta-blokátory:				
atenolol	6	56,3	12,5–100	50
bisoprolol	42	3,3	1,25–15	2,5
carvedilol	127	17,5	3,1–50	12,5
metoprolol	138	74,2	12,5–200	50
Furosemid	357	54,0	10–375	40
Spironolacton	208	48,5	6,25–200	25
Losartan	41	51,5	12,5–100	50

**Tabulka 4 Celková mortalita nemocných zařazených do klinické studie CORONA v ČR, srovnání s celkovou mortalitou všech nemocných zařazených do této studie**

	Nemocní z ČR	Nemocní v celé studii CORONA	Statistická významnost rozdílu
Zařazeno	497	5 011	–
Zemřelo	130	1 487	–
tj. %	26,2	19,7	$p < 0,01$

v ostatních evropských zemích byly proto ve skutečnosti ještě o něco větší. Čeští nemocní se nelišili klinickou závažností srdečního selhání, ať již hodnocenou ejekční frakcí, funkční klasifikací podle NYHA nebo plazmatickou koncentrací NT-proBNP.

Zajímavé a nepochybně překvapivé je, že přestože měli čeští nemocní větší kardiovaskulární riziko (vyšší prevalence hypertenze a diabetes mellitus) a klinicky závažnější kardiovaskulární stav (vyšší prevalence prodělaného IM, fibrilace síní a trvalé kardiostimulace), měli po dobu sledování významně nižší celkovou mortalitu (26,2 % vs. 29,7 %) za průměrnou dobu sledování necelých tří let. Možná vysvětlení tohoto překvapivého zjištění mohou být pouze spekulativní. Jedním z možných vysvětlení je, že nemocní v českých centrech byli lépe a účinněji léčeni než v ostatních evropských zemích. Roli mohla hrát častější koronární revascularizace a výrazně častější trvalá kardiostimulace. Farmakoterapie srdečního selhání se u českých nemocných příliš nelišila ve srovnání s nemocnými v ostatních zemích. Čeští nemocní dokonce užívali významně méně často beta-blokátory (absolutně o 4 %) a kličková diuretika (absolutně také o 4 %); naopak, významně častěji užívali spironolacton, shodou okolností také o absolutní 4 %. Hypoteticky by se na nižší celkové mortalitě českých nemocných mohla také podílet méně častá iontová dysbalance (zejména hypokalemie), kterou lze předpokládat při častějším užívání kalium šetrícího spironolactonu a méně častém užívání furosemidu.

Poučný je také rozbor farmakoterapie českých nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie. Bohužel, nemůžeme srovnávat používání jednotlivých přípravků v základních lékových skupinách, protože jsme neměli tyto údaje z ostatních zemí k dispozici. Stejně tak jsme neměli z ostatních zemí k dispozici informace o průměrných denních dávkách jednotlivých léků. Je ale jasné, že srovnání používaných přípravků by nemělo valný smysl, protože jejich volba v jednotlivých zemích je do značné míry dána nemedicínskými vlivy, jako je např. dostupnost jednotlivých přípravků na trhu, regulační opatření, cena, úhrada ze systému veřejného zdravotního pojištění, popř. doplatek nemocného apod.).

Mezi inhibitory ACE, používanými k léčbě chronického systolického srdečního selhání ischemické etiologie v ČR, jednoznačně dominují dva přípravky, které si svou oblibu získaly nikoli pro provedené studie u srdečního selhání, ale pro velké sekundárně-preventivní studie – perindopril

(131 nemocných) a ramipril (123 nemocných). Všechny přípravky jsou obecně poddávkovány. Např. průměrná denní dávka perindoprilu byla 4 mg, zatímco cílová denní dávka doporučená v příslušném doporučeném postupu České kardiologické společnosti je 8 mg.<sup>(2)</sup> Ještě horší je situace u léků, u kterých jsou na trhu tablety s různými dávkami. Tak např. průměrná denní dávka ramiprilu byla jen 3,7 mg a nejčastěji používaná dávka (medián) dokonce jen 2,5 mg (doporučená cílová denní dávka je 10 mg); průměrná denní dávka enalaprilu byla 15,4 mg (doporučená cílová denní dávka je 20–40 mg) a průměrná denní dávka lisinoprilu byla 8,6 mg (doporučená cílová denní dávka je 20–40 mg).

Nejčastěji užívanými beta-blokátory byly u zkoumané populace nemocných v ČR metoprolol (138 nemocných) a carvedilol (127 nemocných). Problém je, že naprostá většina nemocných, kteří užívali metoprolol, užívali metoprolol tartarát ve formě SR, někteří dokonce i ve formě neretardovaného přípravku, a nikoli metoprolol sukcinát ve formě ZOK, se kterým byly získány důkazy v klinických studiích, který je doporučen v oficiálních doporučených postupech.<sup>(2)</sup> Celkem šest nemocných užívalo dokonce atenolol, který nikdy nebyl u nemocných s chronickým srdečním selháním testován; není pro léčbu srdečního selhání doporučován a nemá pro léčbu srdečního selhání registrovanou indikaci. Tato situace vznikla nejspíše tím, že nemocný dostal atenolol nebo metoprolol tartarát po proděláném infarktu myokardu v rámci farmakologické sekundární prevence; později, když se rozvinul syndrom chronického srdečního selhání, byl ponechán původně nasazený beta-blokátor, místo aby byl zaměněn za přípravek doporučený na základě důkazů získaných v klinických studiích. Stejně jako inhibitory ACE jsou i beta-blokátory u nás v léčbě chronického srdečního selhání hluboce poddávkovány. Průměrná denní dávka metoprololu byla jen 74,2 mg s mediánem 50 mg (doporučená cílová denní dávka je 200 mg), průměrná denní dávka carvedilolu byla 17,5 mg s mediánem 12,5 mg (doporučená cílová denní dávka je 50 mg) a průměrná denní dávka bisoprololu byla 3,3 mg s mediánem 2,5 mg (doporučená cílová denní dávka je 10 mg).

## Závěry

Analýza antropometrických a klinických údajů u takřka 500 nemocných zařazených v ČR do klinické studie CORONA přinesla charakteristiku nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie v ČR a jejich porovnání se stejnými nemocnými v ostatních evropských zemích. Ukázalo se, že čeští nemocní mají více rizik, mají významně častěji hypertenzi a diabetes mellitus, častěji prodělali infarkt myokardu, jsou častěji po koronární revaskularizaci, mají takřka dvakrát častěji fibrilaci síní,

a takřka třikrát častěji implantován trvalý kardiostimulátor. Přesto mají čeští nemocní ve srovnání s celou populací klinické studie CORONA za průměrnou dobu sledování 33 měsíců o 3,5 absolutních procent nižší celkovou mortalitu. Vysvětlení tohoto zdánlivého paradoxu může být jen spekulativní. Ve farmakoterapii českých nemocných nejsou ve srovnání s ostatními evropskými zeměmi zásadní rozdíly. Čeští nemocní užívají méně často beta-blokátory a kličková diuretika, ale naopak častěji užívají spironolacton. Obecně jsou inhibitory ACE a beta-blokátory velmi poddávkovány – průměrné denní dávky všech přípravků jsou hluboko pod cílovými denními dávkami jednotlivých přípravků, které byly testovány v klinických studiích a které jsou proto doporučovány oficiálními doporučenými postupy. Významné rozdíly jsou ale v nemedikamentózní léčbě – čeští nemocní prodělali významně častěji koronární revaskularizaci (31 vs. 26 %) a daleko častěji mají implantován trvalý kardiostimulátor (30 vs. 11 %).

## Literatura

1. Cleland JFG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure Survey Programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1 – patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442–63.
2. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007;49:K5–K34.
3. Hradec J. Srdeční selhání – epidemie 21. století. *Vnitř Lék* 2004;50 (Suppl 1):S23–S31.
4. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey Programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2 – treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464–74.
5. Hobbs FD, Korewicki J, Cleland JFG, et al. The diagnosis of heart failure in European primary care: The IMPROVEMENT Programme survey of perception and practice. *Eur J Heart Fail* 2005;7:768–79.
6. Widimský J sen., 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;43:345–52.
7. Widimský J sen., Špinar J. Nedostatků léčby srdečního selhání v Evropě. Zaostává klinická praxe za evropskými směnicemi? Zaostává Česká republika za Evropou? Stav léčby srdečního selhání v nemocnicích podle programu EuroHeart Survey a u praktických lékařů podle programu Improvement of HF. *Cor Vasa* 2003;45:481–5.
8. Rosolová H, Čech J, Šimon J, et al. Short to long term mortality of patients hospitalized in the Czech Republic – report from The EuroHeart Failure Survey. *Eur J Heart Fail* 2005;7:780–3.
9. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): Study designs and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1059–69.
10. Hradec J. Klinická studie CORONA. Je podávání statinů indikováno i u nemocných se symptomatickým srdečním selháním? *Remedia* 2005;15: 169–71.
11. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–61.
12. Hradec J. Máme léčit nemocné se srdečním selháním statiny? Výsledky klinické studie CORONA. *Remedia* 2008;8:176–9.

Došlo do redakce 21. 1. 2009

Přijato po úpravách 9. 3. 2009