

KARDIOLOGIE

Miloš Tábořský, Josef Kautzner, Aleš Linhart
Robert Hatala, Eva Gonçalvesová, Peter Hlivák (eds.)



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



I-V



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



KARDIOLOGIE

Miloš Tábořský, Josef Kautzner, Aleš Linhart
Robert Hatala, Eva Gonçalvesová, Peter Hlivák (eds.)



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



**I. Základní elementy
kardiovaskulárních
onemocnění**

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.,
prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., prof. MUDr. Robert Hatala, CSc.,
doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., MUDr. Peter Hlivák, Ph.D.**

KARDIOLOGIE

I. Základní elementy kardiovaskulárních onemocnění

Editoři knihy:

prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.,
prof. MUDr. Robert Hatala, CSc., doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., MUDr. Peter Hlivák, Ph.D.

Kolektiv autorů (I. svazku):

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., MUDr. Martin Gřiva, Ph.D., RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.,
Mgr. et Mgr. Marek Vácha, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

Recenzenti:

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.,
Česká kardiologická společnost, z.s.

© Česká kardiologická společnost, z.s., 2021

Cover Design © Antonín Plicka, Grada Publishing, a.s., 2021

Cover Illustration © Profimedia.cz, 2020, Small Worlds V, 1922



Všechny použité obrázky a videa pocházejí z archivu autorů, pokud není uvedeno jinak.

Vydala Česká kardiologická společnost, z.s.

Redakční, grafickou, textovou, digitální úpravu a výhradní distribuci zajistila

jako svou 7917. publikaci Grada Publishing, a.s., 2021

U Průhonu 22, Praha 7

Odpovědná redaktorka Mgr. Daniela Kučmašová

Grafická úprava Antonín Plicka

Sazba a zlom Antonín Plicka, Artedit s. r. o., Jan Šístek

Počet stran 88 (I. svazek)

Praha 2021

Vytisklo TISK CENTRUM s.r.o., Moravany u Brna

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4072-5 (pdf)

ISBN 978-80-271-1439-9 (print)

Editori

prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc.

Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc, I. interní klinika – kardiologická

prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika kardiologie

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie

prof. MUDr. Robert Hatala, CSc.

Národní ústav srdečných a cévních chorob a Lékařská fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Klinika kardiologie a angiologie, Oddelenie arytmií a kardiostimulácie

doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc.

Národní ústav srdečných a cévních chorob a Lékařská fakulta Univerzity Komenského, Kardiologická klinika, Oddelenie pre zlyhávanie a transplantáciu srdca

MUDr. Peter Hlivák, Ph.D.

Národní ústav srdečných a cévních chorob a Lékařská fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Klinika kardiologie a angiologie, Oddelenie arytmií a kardiostimulácie

Autoři (I. svazku)

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Thomayerova nemocnice, Centrum kardiovaskulární prevence Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

MUDr. Martin Gríva, Ph.D.

Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Kardiologické oddělení Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta

RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Institut biostatistiky a analýz

Mgr. et Mgr. Marek Vácha, Ph.D.

Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Ústav etiky a humanitních studií

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, 1. interní kardiologická klinika

Recenzenti

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, II. interní klinika

Seznam svazků Kardiologie

- I. Základní elementy kardiovaskulárních onemocnění
- II. Vyšetřovací metody v kardiologii
- III. Aterosklerotická a žilní onemocnění
- IV. Srdeční selhání
- V. Arytmologie

- VI. Chlopenní vady
- VII. Kardiomyopatie
- VIII. Preventivní kardiologie
- IX. Plicní kardiovaskulární onemocnění
- X. Kardiovaskulární onemocnění v definovaných populacích

Poznámky redakce

1. Některé kapitoly jsou doplněny odkazy na videa, která si můžete prohlížet „on-line“. V tištěné knize k tomu využijete QR kódy. V elektronické podobě publikace využijete nejlépe přímý „prolink“ na příslušné video.
2. Odborný text je číslován průběžně ve všech svazcích arabskými číslicemi. Římskými číslicemi jsou označeny seznamy autorů, seznamy zkratek, obsahy, předmluvy editorů, případně další.

Obsah

Seznam zkratk	XI
Předmluva českých editorů	XIII
Predslov slovenských editorov	XV
1. Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění třetího tisíciletí (Renata Cífková)	1
1.1 Historický úvod	1
1.2 Rizikové faktory	2
1.2.1 Nemodifikovatelné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění	2
1.2.2 Modifikovatelné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění	3
1.2.3 Vybrané rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění – statistické údaje Evropské kardiologické společnosti	3
1.2.4 Prevalence základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v České republice	9
1.3 Úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění	10
1.3.1 Příčiny poklesu úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění	10
1.4 Nemocnost na kardiovaskulární onemocnění	14
2. Základy statistiky a interpretace klinických studií (Jiří Jarkovský)	21
2.1 Cíle analýzy dat a základní pojmy	21
2.1.1 Spolehlivost a přesnost měření	22
2.1.2 Cílová populace a výběr	22
2.1.3 Základní otázky před zahájením studie	23
2.1.4 Variabilita jako základní pojem ve statistické analýze dat	23
2.1.5 Zkreslení a srovnatelnost	24
2.1.6 Spolehlivost	24
2.2 Ukládání a příprava dat pro analýzu	24
2.3 Typy proměnných	25
2.3.1 Popisná statistika a vizualizace kvalitativních dat	25
2.3.2 Popisná statistika a vizualizace kvantitativních dat	26
2.4 Modelová rozdělení a jejich aplikace ve statistické analýze dat	28
2.4.1 Normální rozdělení jako příklad aplikace modelových rozdělení	28
2.4.2 Testování normality dat	30
2.4.3 Transformace dat	31
2.4.4 Přehled základních modelových rozdělení v analýze klinických dat	32
2.5 Interval spolehlivosti	34
2.6 Statistické testování	36
2.6.1 Pojmy statistických testů	37
2.6.2 Přehled běžně používaných testů a metod	38
2.7 Hodnocení binárních endpointů	40
2.7.1 Binární endpointy bez zohlednění doby nastání jevu	40
2.7.2 Binární endpointy zohledňující dobu nastání jevu – analýza přežití	42
2.7.3 Relativní riziko, poměr šancí, poměr rizik	43
2.8 Vícerozměrná analýza dat	44
3. Rozhodovací algoritmy současné klinické kardiologie (Jiří Vítovec)	47
3.1 Definice algoritmu	47
3.2 Vlastnosti algoritmů	47
3.3 Ověřování správnosti algoritmu	48
3.4 Klinické algoritmy	48
3.5 Základní pravidla pro vývoj klinického algoritmu	48
3.6 Doporučené postupy České kardiologické společnosti (ČKS)	49
3.7 Algoritmus stanovení diagnózy chronického srdečního selhání	49
3.8 Algoritmus postupu léčby chronického srdečního selhání	51
3.9 Algoritmus pro výběr reperfuční léčby STEMI	52
3.10 Algoritmus stratifikace rizika synkopy	53
4. Etické otázky v kardiologii (Marek Vácha)	57
4.1 Princip autonomie v kardiologii	58
4.2 Rozhodování na konci života	58

4.3	Komunikace s rodinou	59
4.4	Etické otázky užití ECMO	59
5.	Paliativní péče v kardiologii (Martin Gřiva)	63
5.1	Komplexní péče v kardiologii	63
5.2	Zhodnocení symptomů	64
5.3	Spouštěče pro zahájení poskytování paliativní péče	64
5.4	Komunikace s pacienty	65
5.5	Zvládání symptomů	65
5.5.1	Léčba dušnosti, refrakterní dušnost	65
5.5.2	Bolest	66
5.5.3	Deprese a úzkost	66
5.6	Implantabilní přístroje v kardiologii	66
5.6.1	Postoj z hlediska etiky a legislativy	66
5.6.2	Zhodnocení pacienta a jeho způsobilosti pro učinění rozhodnutí	67
5.6.3	Komunikace s pacientem na téma deaktivace ICD	67
5.6.4	Logistika deaktivace	67
5.7	Předběžné plánování péče	68
5.8	Úprava terapie	68
5.9	Provádění paliativní péče	68
	Rejstřík	71

Seznam zkratek

ACEI	inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
AP	akutní příjem
ARNI	angiotenzin receptor neprilysin inhibitor (inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu)
ARB	blokátor receptorů AT1 pro angiotenzin II
BMI	body-mass index
BNP	B-type natriuretic peptide (natriuretický peptid typu B)
CMP	cévní mozková příhoda
ČKS	Česká kardiologická společnost
d. f.	degrees of freedom (stupně volnosti)
DNR	do not resuscitate
EBM	evidence-based medicine
ECMO	extrakorporální membránová oxygenace
EF	ejekční frakce
EFLK	ejekční frakce levé komory
EKG	elektrokardiogram
EKS	Evropská kardiologická společnost
ESC	European Society of Cardiology (Evropská kardiologická společnost)
F	hodnota testové statistiky Fisherova-Snedecrova rozdělení
FK	fibrilace komor
FMC	first medical contact (první kontakt se zdravotnickým personálem)
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí)
H-ISDN	kombinace hydralazinu a isosorbid dinitrátu
HR	hazard ratio (poměr rizik)
ChSS	chronické srdeční selhání
ICD	implantabilní kardioverter-defibrilátor
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
IRA	infarct-related artery (infarktovaná tepna)
KT	komorová tachykardie
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LBBB	blokáda levého Tawarova raménka
LVAD	mechanická podpora funkce levé komory
MMSE	Mini Mental State Exam
MONICA	MONItoring of trends and determinants in CARDiovascular disease
MR	mineralokortikoidní receptor
MS	mean square (průměrný čtverec)
NT-proBNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide, N-terminální konec prohormonu natriuretickeho peptidu typu B
NYHA	New York Heart Association
OMT	optimal medical therapy (optimální farmakoterapie)
OR	odds ratio (poměr šancí)
p	statistická významnost dané komponenty modelu
PCI	perkutánní koronární intervence
RAS	renin-angiotenzin-aldosteron
RR	relative risk
rtg	rentgen
SF	srdeční frekvence
SRL	srdeční resynchronizační léčba
SS	sum of squares (suma čtverců)
STEMI	infarkt myokardu s elevacemi úseku ST
TK	krevní tlak
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VA ECMO	venoarteriální ECMO
VV ECMO	venovenózní ECMO
WHO	World Health Organization
ZZS	zdravotnická záchranná služba

Předmluva českých editorů

Milé dámy, vážení pánové, vážení členové České kardiologické společnosti a Slovenské kardiologické společnosti,

dovolujeme si vám představit novou desetisvazkovou knihu Kardiologie. Snažili jsme se jako editoři zachytit nejen současný stav oboru jako takového v maximální šíři, ale přidat i kapitoly týkající statistiky, algoritmů, diferenciální diagnostiky, etiky a digitální medicíny. Publikaci předcházela dvě vydání Kardiologie editorů Miloše Táborského, Josefa Kautznera a Aleše Linharta v letech 2017 a 2018.

Knihy je určena všem, kteří mají zájem o kardiologii, dále pro postgraduální vzdělávání a přípravu ke kardiologické atestaci. Vnímáme ji také jako prostor pro mezioborový dialog se specializacemi, jako je diabetologie, neurologie, nefrologie, pneumologie a řadou dalších, a snažíme se tak přinést komplexní pohled na pacienta v běžné klinické praxi.

Rádi bychom poděkovali všem autorům, recenzentům, medicínské redakci nakladatelského domu Grada Publishing a všem, kteří se podíleli na vzniku a realizaci knihy. Poděkování patří rovněž všem partnerům, kteří umožnili vydání díla.

Inovativní koncept rozdělení díla na deset dílů (svazků), které si můžete vzít s sebou na cesty a v klidu si je číst třeba v hromadné dopravě, je dílem pana prof. MUDr. Aleše Linharta, DrSc., za což mu patří velký dík.

Pevně věříme, že vás zaujme nejen forma, ale především obsah knihy. Osmdesát šest kapitol opravdu reprezentuje celou šíři oboru a přináší zcela nové komplexní informace o jednotlivých subspecializacích.

Knihy je živoucí organismus, a proto reflektujeme nejen neustálý vývoj odbornosti, nové studie, doporučené postupy, ale i potřebu digitálního formátu díla s možností zobrazení dynamických dějů, zejména v echokardiografii, intervenční kardiologii a elektrofyziologii.

Pevně věříme, že vás kniha zaujme a že její digitální podoba, která vznikne u příležitosti výročního sjezdu ČKS 2021, bude dalším milníkem v kvalitě publikací dedikovaných našemu oboru.

V Brně, prosinec 2020



Miloš Táborský



Josef Kautzner



Aleš Linhart

Predslov slovenských editorov

Milé kolegyně a milí kolegovia v Čechách i na Slovensku,

dovoľte nám, slovenským spoluautorom, v prvom rade poďakovať našim českým kolegom a priateľom za pozvanie aktívne prispieť do tohto vydania učebnice „Kardiologie“. Toto pozvanie je pre nás ctou a veľmi si ho vážime. Naš príspevok je v pomere k rozsahu diela skromný, má však pre nás veľký symbolický význam: je výrazom nielen našej jazykovej príbuznosti, ale aj živej spolupráce našich lekárskejších komunít a osobitne kardiologických spoločností napriek takmer trom desaťročiam existencie v samostatných štátoch.

Skutočnosť, že českému a slovenskému záujemcovi o kardiológiu sa dostáva do rúk takéto dielo je výnimočná udalosť. Hlavní editori prof. Tábořský, prof. Kautzner a prof. Linhart si zaslúžia vysoké uznanie a obdiv, že sa im podarilo zaktivizovať niekoľko desiatok popredných odborníkov k napísaniu desiatok kapitol na úrovni súčasného klinického a vedeckého poznania. Nemenej náročnou úlohou, ktorú bravúrne zvládli, bola štýlová a obsahová homogenizácia učebnice s dôrazom na medicínu dôkazov a interdisciplinárnu perspektívu. Naviac, kniha bude mať v krátkom čase aj svoj elektronický pendant, ktorý je efektívnym nástrojom a garantom zachovania aktuálnosti pri súčasnej „infodémii“ v medicíne.

Rozsiahle referenčné knižné vedecké diela takéhoto charakteru sa v angličtine označujú ako „textbook“. Mať k dispozícii vysoko špecializovaný „textbook“ pre významný medicínsky odbor vo vlastnom jazyku nie je dopriate každému národu. Snáď hovoríme za väčšinu slovenských lekárov, ak povieme, že čeština je dodnes jednou z materinských rečí medicíny na Slovensku a sme presvedčení, že ňou aj zostane. Predkladaná učebnica kardiologie má všetky predpoklady, aby sa stala referenčným zdrojom poznatkov pre široké spektrum záujemcov – od študentov medicíny, internistov, kardiológov, všetkých klinikov i výskumníkov so záujmom o kardiovaskulárnu medicínu. Nepochybujeme o tom, že sa s učebnicou dostáva všetkým lekárom v špecializačnej príprave v kardiológii výnimočné dielo, ktoré môže kvalitou bez obáv konkurovať renomovaným cudzojazyčným zdrojom podobného zamerania.

Záverom dovoľte popriať knihe, ktorú snáď môžeme považovať za medzník v novej histórii česko-slovenského písomníctva v kardiológii, aby sa ocitla na mnohých pracovných a študijných stoloch, aby sa stala neustálym terčom podčiarkovania a zvýrazňovania a aby jej odborné bohatstvo prispelo k lepšiemu kardiovaskulárnemu poznaniu a práci nás všetkých pre benefit našich pacientov.

V Bratislave, december 2020

Robert Hatala

Eva Gonçalvesová

Peter Hlivák

Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění třetího tisíciletí

Renata Cífková

Poselství pro praxi

- Framinghamská studie je nejdéle probíhající epidemiologická studie, které vděčíme za identifikaci rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a nové zhodnocení klinické manifestace ischemické choroby srdeční (ICHS). Paleta vyšetření je neustále rozšiřována.
- Mezi základní modifikovatelné rizikové faktory KVO řadíme kouření, hypertenzi, poruchu metabolismu lipidů (dyslipidemii) a diabetes mellitus/poruchu glukózové tolerance.
- KVO na podkladě aterosklerózy jsou chronická onemocnění, která se manifestují až v relativně pokročilém stadiu; jsou hlavní příčinou úmrtí v Evropě.
- Úmrtnost na KVO v současné době klesá ve většině evropských zemí včetně střední a východní Evropy, v České republice již od roku 1985.
- Přibližně 50 % poklesu úmrtnosti na ICHS lze vysvětlit zlepšením hlavních rizikových faktorů (pokles kouření, pokles průměrných hodnot krevního tlaku a cholesterolu). Medikamentózní a chirurgické léčbě je připisován zhruba 40% pokles úmrtnosti na ICHS.

1.1 Historický úvod

Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění (KVO) je podoborem epidemiologie, který vznikl těsně po druhé světové válce v USA, kde se v roce 1945 KVO dostala na první místo příčin úmrtí. V prvním desetiletí po druhé světové válce byla objevena řada léků, které dramaticky změnilы způsob léčby KVO: antibiotika, perorální diuretika a první účinná antihypertenziva. Význam těchto objevů byl také zdůrazněn případem prezidenta Roosevelta, postiženého poliomyelitidou, který zemřel na komplikace maligní hypertenze krátce před vyvinutím prvních účinných antihypertenziv a Salkovy vakcíny proti poliui.

V roce 1948 byla ve Spojených státech zahájena **Framinghamská studie**, dosud nejdéle trvající prospektivní observační studie, jejímž cílem bylo identifikovat faktory predisponující ke vzniku KVO. Do studie bylo zahrnuto 5209 mužů a žen ve věku 28–62 let s trvalým pobytem ve Framinghamu (Massachusetts, USA) poblíž Bostonu. Vyšetření sestávalo z anamnézy, kterou odebíral lékař, z fyzikálního vyšetření, opakovaného měření krevního tlaku (TK), 12svodového EKG a laboratorních testů. Vyšetření bylo opakováno ve dvouletých intervalech.⁽¹⁾ Počínaje rokem 1971 byla zahájena Studie potomků účastníků Framinghamské

studie (Framingham Offspring Study), do níž bylo zařazeno 5124 mužů a žen, potomků (a manželek potomků) původní kohorty.⁽²⁾ V roce 2002 byla Framinghamská studie rozšířena o kohortu třetí generace (Third-generation Framingham Heart Study cohort), rekrutovanou z dětí Studie potomků (Framingham Offspring Study), celkem 4095 osob – vnoučat původní framinghamské kohorty. Paleta vyšetření byla neustále rozšiřována; kromě stanovení cirkulujících biomarkerů bylo do vyšetření zahrnuto i echokardiografické vyšetření a zátěžový test (1979), později i mnohem sofistikovanější zobrazovací metody, jako hodnocení kalciového skóre pomocí CT (1998) a vyšetření mozku (1999) a srdce (2002) pomocí magnetické rezonance.⁽³⁾ Paralelně s těmito vyšetřeními bylo prováděno i široké spektrum molekulárněgenetických metod (2009), včetně celogenomové analýzy u 4100 jedinců pocházejících ze tří generací probandů Framinghamské studie.⁽⁴⁾

Epidemiologický přístup umožnil nové zhodnocení klinické manifestace ischemické choroby srdeční (ICHS), včetně náhlé smrti a asymptomatické formy

onemocnění. Framinghamská studie prokázala, že ICHS je velmi častým onemocněním s vysokou letalitou. U každé páté sledované osoby se objevila ICHS ve věku do 60 let. Infarkt myokardu (IM) se u žen objevoval v průměru o 20 let později. Ukázalo se, že ICHS může být asymptomatická i ve své nejtěžší formě. Zhruba jedna třetina IM proběhne nerozpoznána. Framinghamská studie rovněž prokázala, že 20 % koronárních příhod se projevuje náhlou smrtí. K většině úmrtí dochází mimo nemocnici, protože 50 % úmrtí nastává náhle bez předchozího varování. Klinicky němé koronární příhody byly obzvláště časté u mužů s diabetem a u osob s hypertenzí (mužů i žen).⁽⁵⁾

Z hlediska vývoje epidemiologie KVO je za zásadní považována práce z roku 1961, která identifikovala rizikové faktory pro rozvoj ICHS. Kannel a spol. zjistili, že mužské pohlaví, vyšší věk, zvýšený krevní tlak a vyšší cholesterol, spolu s přítomností hypertrofie levé komory na EKG byly důležitými prediktory rizika rozvoje ICHS.⁽⁶⁾ Následovaly práce upozorňující na významný vztah mezi kouřením a ICHS.^(7, 8)

1.2 Rizikové faktory

Za vytvoření pojmu rizikových faktorů KVO vdčíme rovněž Framinghamské studii. V době jejího zahájení se mělo za to, že existuje jediná etiologie aterosklerózy. Epidemiologické výzkumy v následující třech desetiletích prokázaly, že etiologie aterosklerózy je multifaktoriální. Byla identifikována řada rizikových faktorů a riziko ICHS s nimi spojené bylo kvantifikováno.⁽⁹⁾ Kvantifikace

absolutního rizika ICHS vycházející z dat Framinghamské studie byla použita ve dvou společných evropských doporučeních pro prevenci ICHS^(10, 11) a ve třetí verzi Amerického národního cholesterolového programu.⁽¹²⁾

Existuje obecná shoda v základních rizikových faktorech KVO, které lze dělit na **modifikovatelné** a **nemodifikovatelné** (Tab. 1.1).

Tab. 1.1 Způsob života a charakteristiky spojené se zvýšeným rizikem KVO

Životospráva	Biochemické nebo fyziologické charakteristiky (modifikovatelné)	Osobní charakteristiky (nemodifikovatelné)
stravovací zvyklosti (strava bohatá na kalorie, nasycené tuky a cholesterol)	hypertenze	věk
kouření	zvýšený celkový (LDL) cholesterol	pohlaví
nízká fyzická aktivita	snížený HDL-cholesterol	předčasný výskyt KVO v rodině
nadměrná konzumace alkoholu	zvýšené triglyceridy	KVO v anamnéze
	zvýšená glykemie/diabetes mellitus	genetické markery
	nadváha/obezita	
	trombogenní faktory	
	markery chronického zánětu	

1.2.1 Nemodifikovatelné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění

Mezi nemodifikovatelné rizikové faktory patří **věk**, **mužské pohlaví**, **předčasný výskyt KVO v rodině** (do 55 let u mužů, do 65 let u žen) a **KVO v anamnéze**. Incidence ICHS, cévních mozkových příhod (CMP) i ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) stoupá s věkem. Všechna tato onemocnění se vyskytují častěji u mužů, nejmenší rozdíl mezi muži a ženami je v incidenci CMP. Riziko KVO při jejich předčasném výskytu v rodině je umocněno počtem postižených jedinců

a je rovněž závislé na velikosti rodiny. Výrazné geografické rozdíly v úmrtnosti na ICHS a CMP naznačují význam příslušnosti k určité etnické skupině. Studie u imigrantů (např. u Japonců na Havajských ostrovech a v USA) však dokazují, že podstatná část rozdílů v trendech úmrtnosti na KVO v různých částech světa je podmíněna rozdíly v životosprávě a chování. Manifestace cévního postižení v kterékoliv lokalizaci znamená pro svého nositele zvýšené riziko klinické příhody v jiném

povodí. Nejde přitom jen o zvýšené riziko embolizace do mozkových nebo periferních tepen v případě nástěnného trombu v levé komoře u akutního IM, například rozbor pacientů dlouhodobě sledovaných po CMP a užívajících kyselinu acetylsalicylovou ukázal,

že na ICHS zemře více osob než na CMP.⁽¹³⁾ Obdobně intermitentní klaudikace jsou spojeny s vyšším rizikem ICHS (většina pacientů s ICHDK má současně i ICHS, která často není manifestní, protože limitující jsou klaudikace) a CMP.

1.2.2 Modifikovatelné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění

Mezi základní modifikovatelné rizikové faktory KVO řadíme **kouření, hypertenzi, poruchu metabolismu lipidů (dyslipidemii) a diabetes mellitus/poruchu glukózové tolerance**.

Ačkoliv je ateroskleróza systémové onemocnění, rizikové faktory pro její iniciaci a progresi v různých oblastech tepenného řečiště (tedy pro koronární postižení, postižení mozkových tepen a tepen horních nebo dolních končetin) nejsou zřejmě identické. Zejména není jasná úloha zánětlivé reakce při postižení malých tepen v různých oblastech. Bylo zjištěno, že známé rizikové faktory mají rozdílný význam pro rozvoj aterosklerózy v malých tepnách oproti velkým.

Celkem bylo popsáno více než 250 rizikových faktorů KVO. Kauzálními faktory zůstávají ty, které jsou ve

velice těsném vztahu a v časové souvislosti s chorobou, působí konzistentně v různých populacích a geografických oblastech a poskytují plauzibilní biologické vysvětlení svého účinku.

Studie INTERHEART, dokončená na počátku třetího tisíciletí, která probíhala v 52 zemích šesti světadílů, identifikovala 9 rizikových faktorů, jejichž prostřednictvím bylo možné vysvětlit 90 % rizika u mužů a 94 % u žen.⁽¹⁴⁾ Jednalo se o kouření, diabetes, hypertenzi, abdominální obezitu, psychosociální stres, nedostatečnou konzumaci ovoce a zeleniny, nedostatečnou fyzickou aktivitu, nadměrnou konzumaci alkoholu a poměr ApoB/ApoA1.

1.2.3 Vybrané rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění – statistické údaje Evropské kardiologické společnosti

Recentní statistika Evropské kardiologické společnosti (EKS), založená na údajích Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO), uvádí prevalenci 8 z 9 rizikových faktorů, identifikovaných ve studii INTERHEART, v 54 členských zemích EKS.⁽¹⁵⁾

Krevní tlak

Mezi výškou TK a rizikem CMP a IM existuje lineární vztah.⁽¹⁶⁾ Podle studie INTERHEART je 22 % IM v Evropě ve vztahu k hypertenzi, která téměř zdvojnásobuje riziko IM u hypertoniků ve srovnání s normotoniky.⁽¹⁴⁾ Léčba hypertenze k nižším hodnotám TK významně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod, zejména u pacientů ve vysokém riziku (např. u pacientů s postižením cév, onemocněním ledvin nebo s diabetem).⁽¹⁷⁾

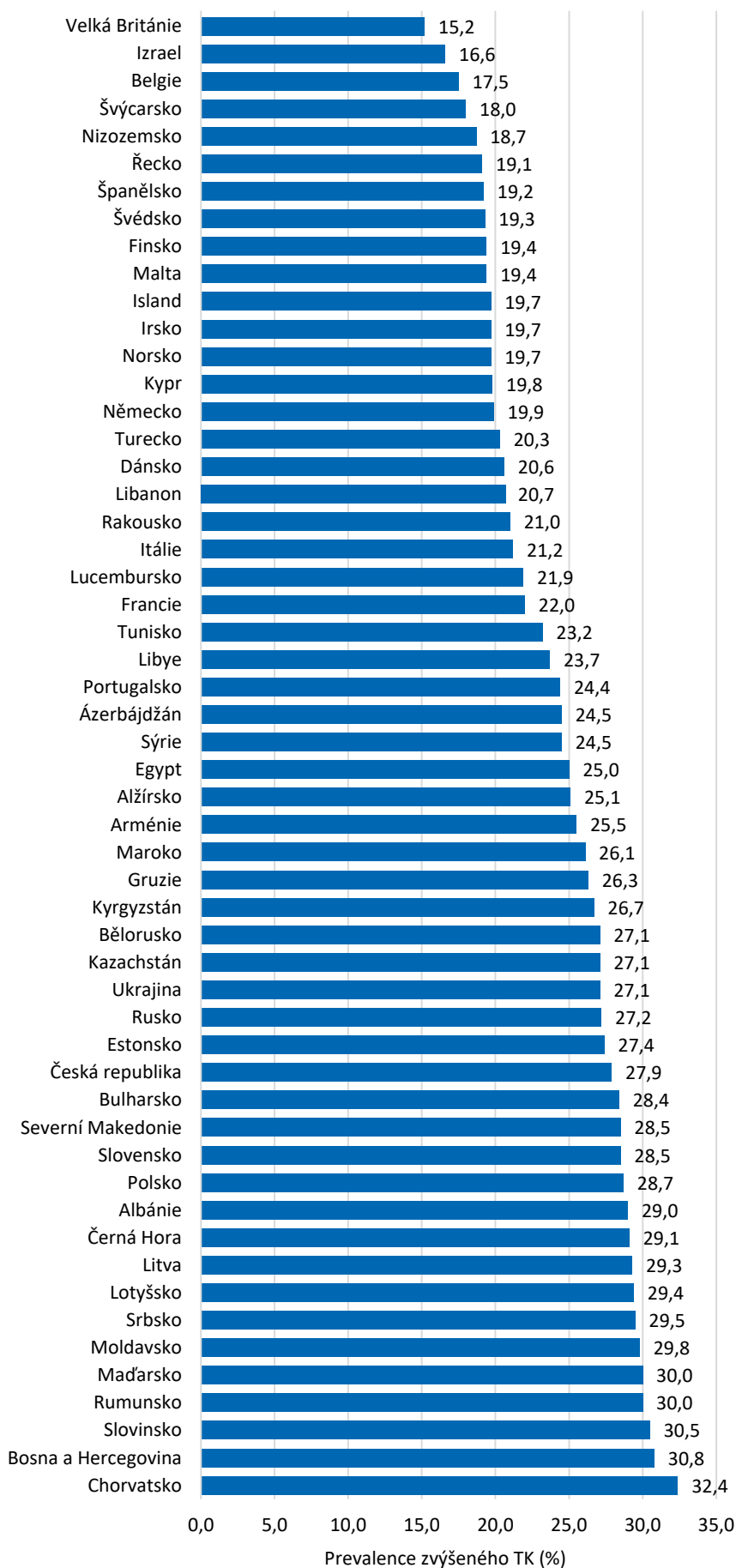
Prevalence zvýšeného TK (standardizovaná na věk), definovaná jako hodnoty systolického TK ≥ 140 mmHg nebo diastolického TK ≥ 90 mmHg, v jednotlivých členských zemích EKS je uvedena na **obrázku 1.1**. Medián prevalence zvýšeného TK v členských zemích EKS byl 24,8 % (19,8–28,5 %), s nejnižší prevalencí ve Velké Británii (15,2 %) a nejvyšší v Chorvatsku (32,4 %). Česká republika se zařadila mezi země s vysokou prevalencí zvýšeného TK (27,9 %). Nižší prevalence zvýšeného TK byla nalezena u žen, a to zejména z vysokopříjmových zemí. Prevalence zvýšeného TK od roku 1980 významně klesá ve všech členských zemích EKS, pokles je výraznější ve vysokopříjmových zemích.

Cholesterol

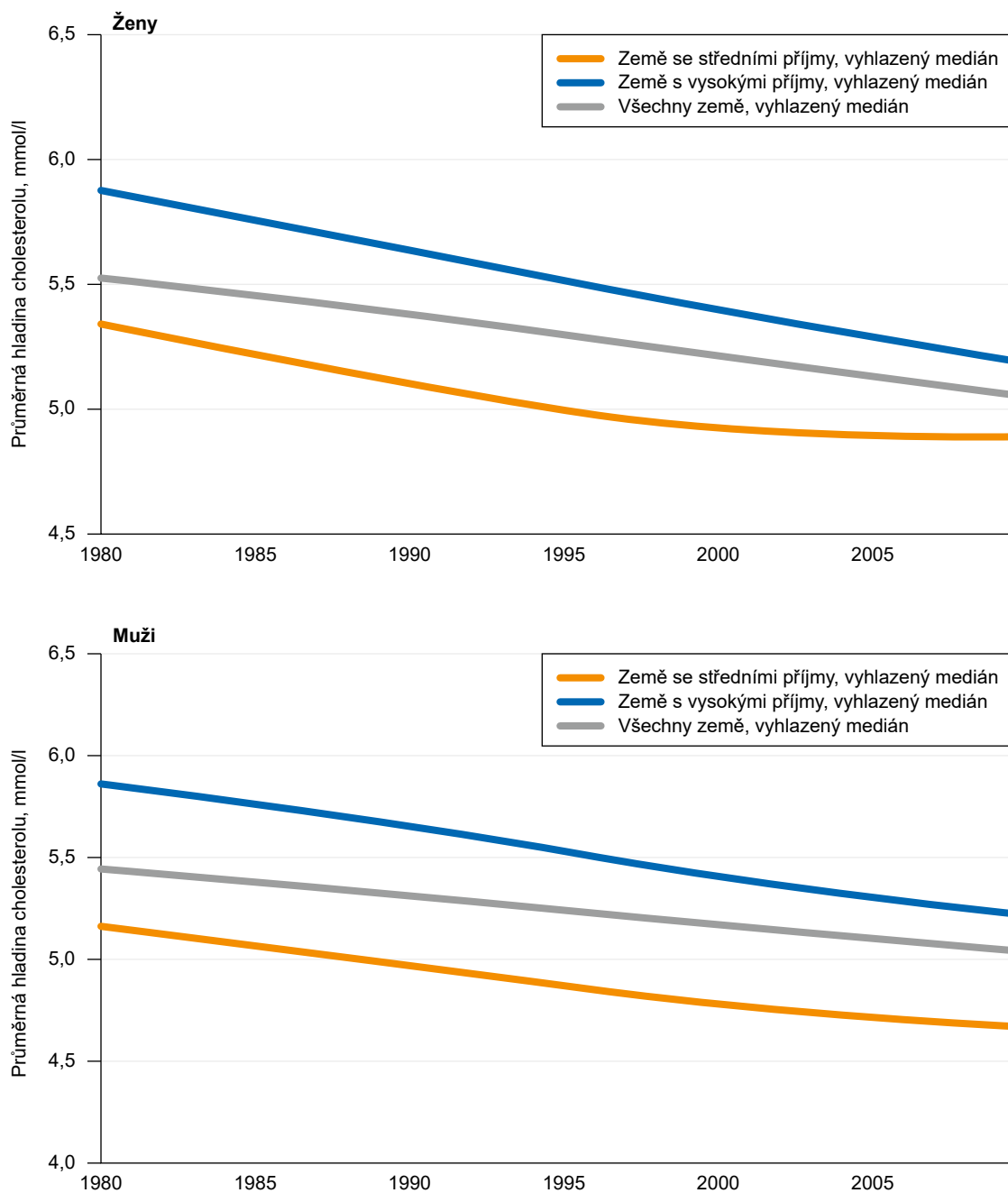
Cholesterol, zvláště LDL-cholesterol, je hlavním determinantem rizika KVO, které narůstá lineárně v závislosti na jeho koncentraci.⁽¹⁸⁾ LDL-cholesterol je hlavním léčebným cílem. Ve sledovaných členských zemích EKS od roku 1980 významně klesá průměrná koncentrace celkového cholesterolu (**Obr. 1.2**).

Diabetes

WHO uvádí, že v současné době na celém světě žije 422 milionů osob s diabetem (převážně typ 2), z toho více než 60 milionů v Evropě. Prevalence diabetu dramaticky stoupla u obou pohlaví v posledních 30 letech ve všech částech světa bez rozdílu v úrovni příjmů.⁽¹⁹⁾ Tento vzestup je do značné míry způsoben nárůstem obezity a nadváhy v důsledku nadbytečného kalorického příjmu a nedostatečné fyzické aktivity. Diabetes zdvojnásobuje riziko úmrtí. Na **obrázku 1.3** je uvedena prevalence diabetu v členských zemích EKS pro věkovou skupinu 20–79 let. Průměrná prevalence diabetu v roce 2017 byla 6,8 %, výraznější hodnoty byly nalezeny v muslimských zemích (Albánie, Bosna a Hercegovina, Egypt, Libanon, Libye, Severní Makedonie, Černá Hora, Srbsko a Turecko) a ve všech zemích se středním příjmem. Česká republika se 6,8 % patří k zemím s průměrnou prevalencí diabetu.

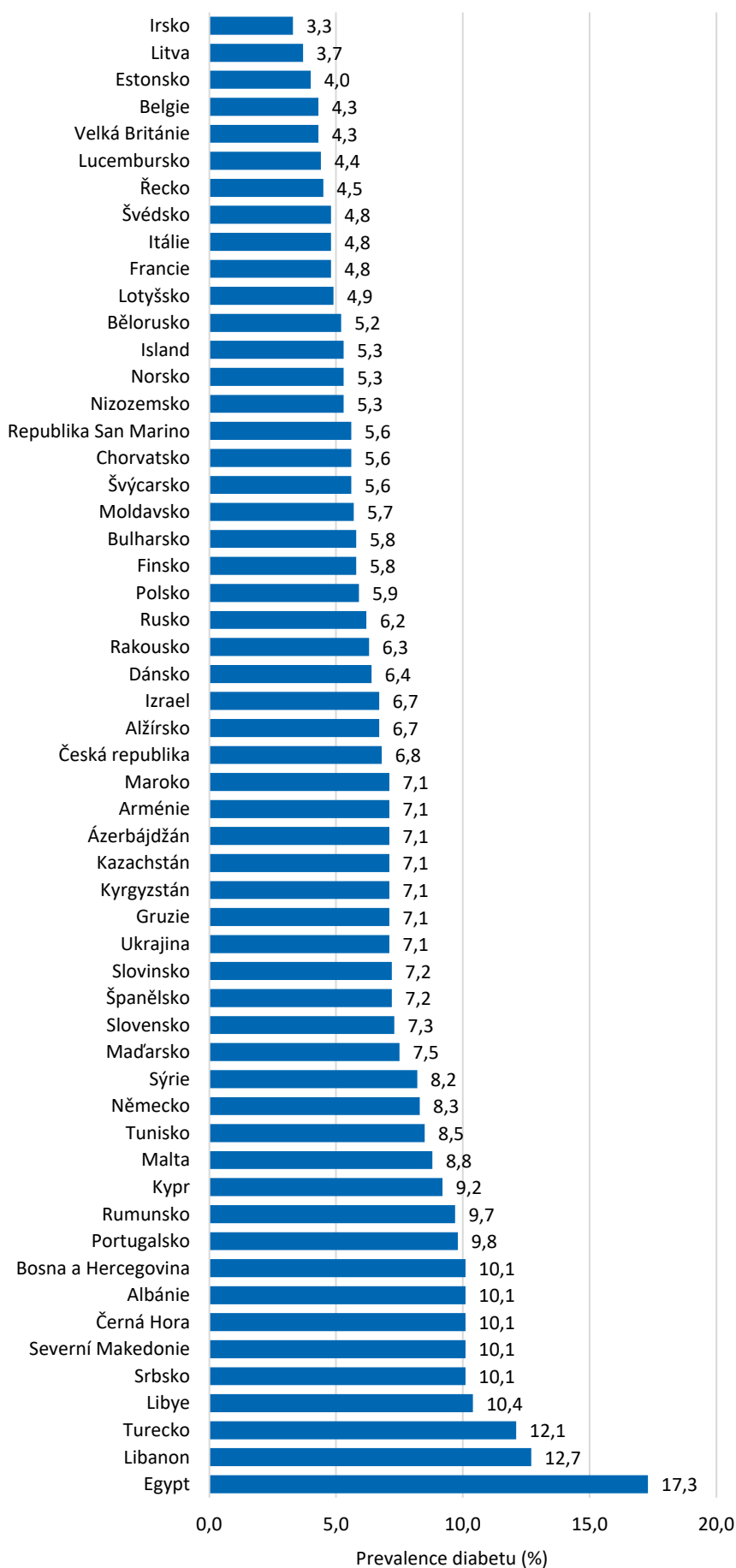


Obr. 1.1 Prevalence zvýšeného krevního tlaku v členských zemích EKS (2015), standardizováno na věk
 Zdroj: WHO, <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A875STANDARD?lang=en>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.



Obr. 1.2 Průměrné hladiny cholesterolu u žen a u mužů ve věku ≥ 25 let v členských zemích EKS (1980–2009)

Zdroj: WHO, <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A891?lang=en>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.



Obr. 1.3 Prevalence diabetu u dospělých ve věku 20–79 let v členských zemích EKS (2017)

Zdroj: World Bank, <https://data.worldbank.org/indicator/SH.STA.DIAB.ZS?view=chart>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

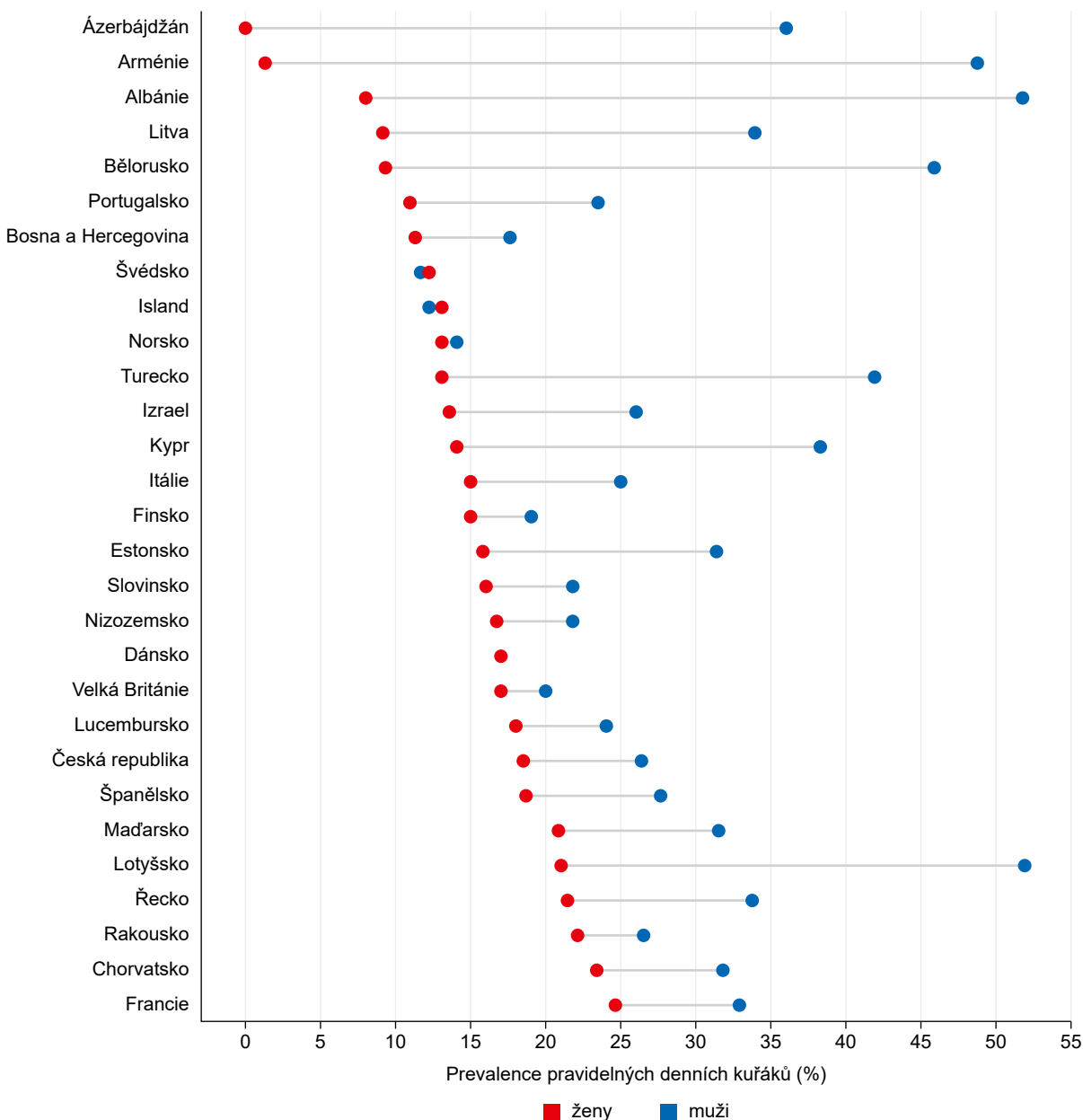
Obezita

Prevalence nadváhy (body mass index, BMI ≥ 25 kg/m²) a obezity (BMI ≥ 30 kg/m²) stoupá v rozvinutých i rozvojových zemích. Celosvětově je více obézních než podvyživených osob.⁽²⁰⁾ Epidemie obezity souvisí s liberalizací obchodu, ekonomickým růstem a stěhováním obyvatel do městských aglomerací, které mění jejich způsob života a stravovací zvyklosti, vyznačující se nárůstem konzumace živočišných tuků a přidaných cukrů.⁽²¹⁾

Medián BMI v členských zemích EKS v roce 2016 byl 27,0 kg/m² pro muže a 26,2 kg/m² pro ženy. Obezita u žen byla zvláště přítomna v Egyptě a v Libyi (více než třetina), u mužů byla nejvyšší prevalence obezity nalezena na Maltě, v Maďarsku, v České republice, Velké Británii a Libanonu (> 25 %).

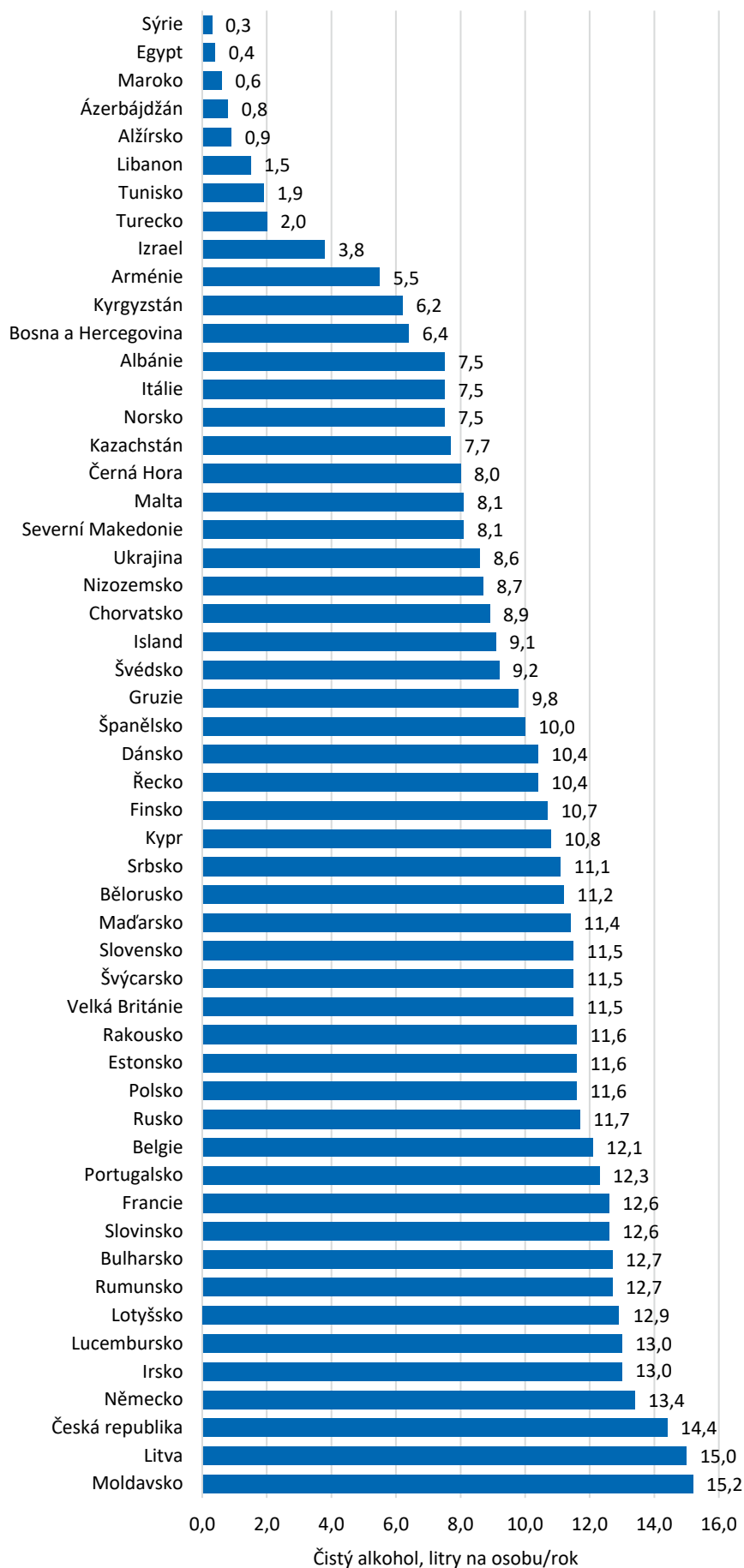
Kouření

Evropská komise označila kouření za nejsilnější samostatný rizikový faktor, kterému se lze vyhnout.⁽²²⁾ Užívání tabáku je spojeno s řadou nádorových a kardiovaskulárních onemocnění. Údaje z roku 2014 uvádějí průměrnou prevalenci pravidelných denních kuřáků v 29 zemích EKS 21 % (Obr. 1.4), v rozmezí od 11,9 % (Švédsko) do 36,1 % (Lotyšsko). Muži kouří v průměru více než ženy (26,5 vs. 15,0 %), nejvyšší prevalence kuřáctví byla nalezena u mužů v Lotyšsku, Albánii, Arménii, Bělorusku a Turecku. V období 1995–2014 prevalence kuřáctví v členských zemích EKS poklesla v průměru o 25 %, přibližně stejně u mužů i žen, ve všech zemích bez rozdílu v příjmech.



Obr. 1.4 Prevalence pravidelných denních kuřáků ve věku ≥ 15 let v členských zemích EKS (2014), stratifikováno podle pohlaví

Zdroj: WHO, https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_421-3010-of-regular-daily-smokers-in-the-population-age-15plus/. Údaje nejsou k dispozici pro Alžírsko, Egypt, Libanon, Libyi, Maroko, Kosovskou republiku, Syrskou arabskou republiku a Tunisko. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.



Obr. 1.5 Roční konzumace alkoholu u osob ve věku ≥ 15 let v členských zemích EKS (2016)

Zdroj: WHO, <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1046?lang=en>. Údaje nejsou k dispozici pro Libyi, Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

Alkohol

Spotřeba alkoholu je definována v litrech čistého alkoholu na osobu starší 15 let v průběhu jednoho kalendářního roku. Nadměrná konzumace alkoholu je hlavní příčinou předčasného úmrtí v USA, kde se ve skupině dospělých v produktivním věku podílí na celkové úmrtnosti 10 %.⁽²³⁾ V Evropské unii je nadměrná konzumace alkoholu na třetím místě mezi příčinami předčasného úmrtí.⁽²⁴⁾ V roce 2016 činila průměrná spotřeba alkoholu v členských zemích EK 10,2 l na osobu za rok (Obr. 1.5). Česká republika zaujímá se 14,4 l třetí místo za Moldavskem (15,2 l) a Litvou (15,0 l).

Konzumace ovoce a zeleniny

Nízká konzumace ovoce a zeleniny je prokázaným rizikovým faktorem pro rozvoj nádorových onemocnění a ICHS.^(25, 26) Systematický přehled a metaanalýza 95 prospektivních studií prokázala, že riziko KVO a celkové mortality klesá s úhrnným příjmem ovoce a zeleniny až do 800 g/den, zatímco riziko nádorových onemocnění při konzumaci vyšší než 600 g/den dále

neklesá.⁽²⁷⁾ Statistické údaje za rok 2014 uvádějí, že ze 23 členských zemí EKS 52,2 % osob konzumovalo minimálně jednu porci zeleniny denně a 55 % osob konzumovalo minimálně jednu porci ovoce denně. Spotřeba zeleniny byla nejvyšší v Izraeli. Nejvyšší spotřebu ovoce vykazovala Itálie a Izrael.

Fyzická aktivita

Nedostatečná fyzická aktivita je definována jako < 150 min fyzické zátěže střední intenzity nebo < 75 min fyzické zátěže vysoké intenzity za týden. Nedostatečná fyzická aktivita zvyšuje riziko ICHS, diabetu 2. typu, karcinomu prsu a tlustého střeva. Podpora cvičení ve volném čase zlepšuje kardiovaskulární zdraví.⁽²⁸⁾

V roce 2016 31 % dospělých osob v členských zemích EKS přiznalo nedostatečnou fyzickou aktivitu, a to zvláště u žen na Kypru, v Německu, Itálii a Portugalsku (medián > 43 %), kde byla nejnižší aktivita zjištěna i u mužů. Nedostatečná fyzická aktivita byla častější u žen, a to zejména v zemích se středními příjmy.

1.2.4 Prevalence základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v České republice

Dlouhodobé trendy

V České republice máme díky studii MONICA (Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) koordinované WHO k dispozici údaje o základních rizikových faktorech KVO od roku 1985. Další průřezová šetření byla v rámci tohoto projektu provedena v roce 1988 a 1992 (Czech MONICA). V letech 1997/98, 2000/01, 2007/08 a 2016/17 jsme navázali na studii MONICA a provedli další čtyři nezávislá průřezová šetření (Czech post-MONICA). Screeningové vyšetření bylo prováděno vždy v šesti stejných okresech ČR (Benešov, Cheb, Chrudim, Jindřichův Hradec, Pardubice, Praha-východ), převážně venkovského charakteru, s výjimkou Pardubic bez přítomnosti větších městských celků. Byl prováděn 1% náhodný výběr obyvatel ve věku 25–64 let s trvalým bydlištěm v těchto šesti okresech. Vyšetření sestávalo z vyplnění standardního dotazníku, získání základních antropometrických údajů, opakovaného měření krevního tlaku a odběru krve. Ve sledovaném období 31/32 let bylo celkem vyšetřeno 7606 mužů a 8050 žen.

V průběhu sedmi průřezových šetření jsme zaznamenali významný pokles prevalence kuřáctví u mužů (ze 45,0 % na 23,9 %; $p < 0,001$), zatímco prevalence kuřáctví se neměnila u žen a pohybovala se mezi 20,9 % (2016/17) a 24,0 % (1988). Hodnota BMI výrazně narostla u mužů (z $27,0 \pm 4,0$ kg/m² v roce 1985 na $29,2 \pm 5,1$ kg/m² v roce 2016/2017) a u žen zůstávala beze změny. Prevalence obezity v důsledku toho výrazně narůstala u mužů (z 19,7 % v roce 1985 na 37,7 % v roce 2016/17) a neměnila se u žen. Hodnota systolického a diastolického TK významně klesala u obou pohlaví, zatímco prevalence hypertenze klesla pouze u žen (ze 42,5 % v roce 1985 na 33,5 % v roce 2016/17).

Znalost hypertenze, procento osob léčených antihypertenzivy a v důsledku toho i kontrola hypertenze se významně zlepšily u obou pohlaví. Hodnota celkového cholesterolu významně klesla u obou pohlaví (muži: $z 6,21 \pm 1,29$ na $5,30 \pm 1,05$ mmol/l; ženy: $z 6,18 \pm 1,26$ na $5,31 \pm 1,00$ mmol/l; $p < 0,001$).⁽²⁹⁾

Dlouhodobé trendy základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, spolu s mortalitními daty Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) byly podkladem pro vytvoření české verze tabulek SCORE.

Výsledky studie Czech MONICA a Czech post-MONICA byly použity pro vytvoření validovaného statistického modelu IMPACT vysvětlujícího pokles úmrtnosti na ICHS v České republice mezi lety 1985–2007.⁽³⁰⁾

Od roku 1997/98 jsme počet okresů rozšířili. Hlavním důvodem pro zahrnutí dalších tří okresů (Kroměříž, Litoměřice, Plzeň-město) byla snaha o získání reprezentativnějšího populačního vzorku (rozšířením počtu okresů a zahrnutím větší městské populace – okres Plzeň-město). Souhrnně lze konstatovat, že těchto devět okresů zaujímá 11,2 % území České republiky a je obýváno přibližně 10 % celkové populace. Získané údaje tak lze interpretovat jako výsledky národní studie.

Výsledky posledního průřezového šetření (2015–2018)

V období 2015–2018 bylo v 9 okresech ČR vyšetřeno celkem 2621 osob (1250 mužů, průměrný věk 48,3 ± 10,9 let a 1371 žen, průměrný věk 47,7 ± 11,0 let; $p < 0,001$); response 44,8 %. Průměrná hodnota

BMI u námi vyšetřené populace činila $29,1 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ u mužů a $27,15 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$ u žen ($p < 0,001$). Obezita byla zjištěna u 37,3 % mužů a 28,2 % žen. Mezi vyšetřenými muži 24,8 % uvedlo, že jsou pravidelnými kuřáky, zatímco kouření u žen bylo zjištěno u 21,6 % ($p < 0,001$). Nalezli jsme vysokou prevalenci hypertenze (48,6 % u mužů a 32,4 % u žen; $p < 0,001$); 74,3 % hypertoniků ví o svém onemocnění, 61,5 % je medikamentózně léčeno a pouze 33,9 % dosahuje cílových hodnot krevního tlaku $< 140/90 \text{ mmHg}$. Průměrná hodnota celkového

cholesterolu u námi vyšetřené populace byla téměř identická pro muže i ženy (muži $5,26 \pm 1,03 \text{ mmol/l}$; ženy $5,28 \pm 1,00 \text{ mmol/l}$). Hypolipidemiky bylo léčeno 13,9 % mužů a 10,2 % žen ($p < 0,001$). Diabetes byl nalezen u 8,2 % mužů a 4,6 % žen ($p < 0,001$). Prevalence všech základních rizikových faktorů výrazně narůstala s věkem u obou pohlaví (p pro trend $< 0,001$).⁽³¹⁾

Vysoká prevalence základních rizikových faktorů KVO nepochybně přispívá ke stále vysoké kardiovaskulární mortalitě v České republice.

1.3 Úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy jsou chronická onemocnění, která se vyvíjejí plíživě v průběhu života a manifestují se až v relativně pokročilém stadiu. Jsou hlavní příčinou úmrtí v Evropě (40 % všech úmrtí u mužů a 49 % u žen), přestože mortalita na KVO v posledních desetiletích v řadě evropských zemí významně poklesla.⁽³²⁾ Celosvětově je hlavní příčinou kardiovaskulárních úmrtí ischemická choroba srdeční. Podíl procentuálního zastoupení KVO na celkové úmrtnosti v Evropě kolísá u mužů od 23 % (ve Francii) do 60 % (v Bulharsku) a u žen od 25 % (v Dánsku) do 70 % (v Bulharsku).

Zatímco v zemích severní, západní a jižní Evropy úmrtnost na KVO dlouhodobě klesá (nejčastěji od konce 60. let), v zemích střední a východní Evropy je

pokles patrný nejčastěji až od přelomu tisíciletí. Pokles úmrtnosti na KVO standardizované na věk je výraznější v zemích s vyššími příjmy ve srovnání se zeměmi se středními příjmy (Obr. 1.6).

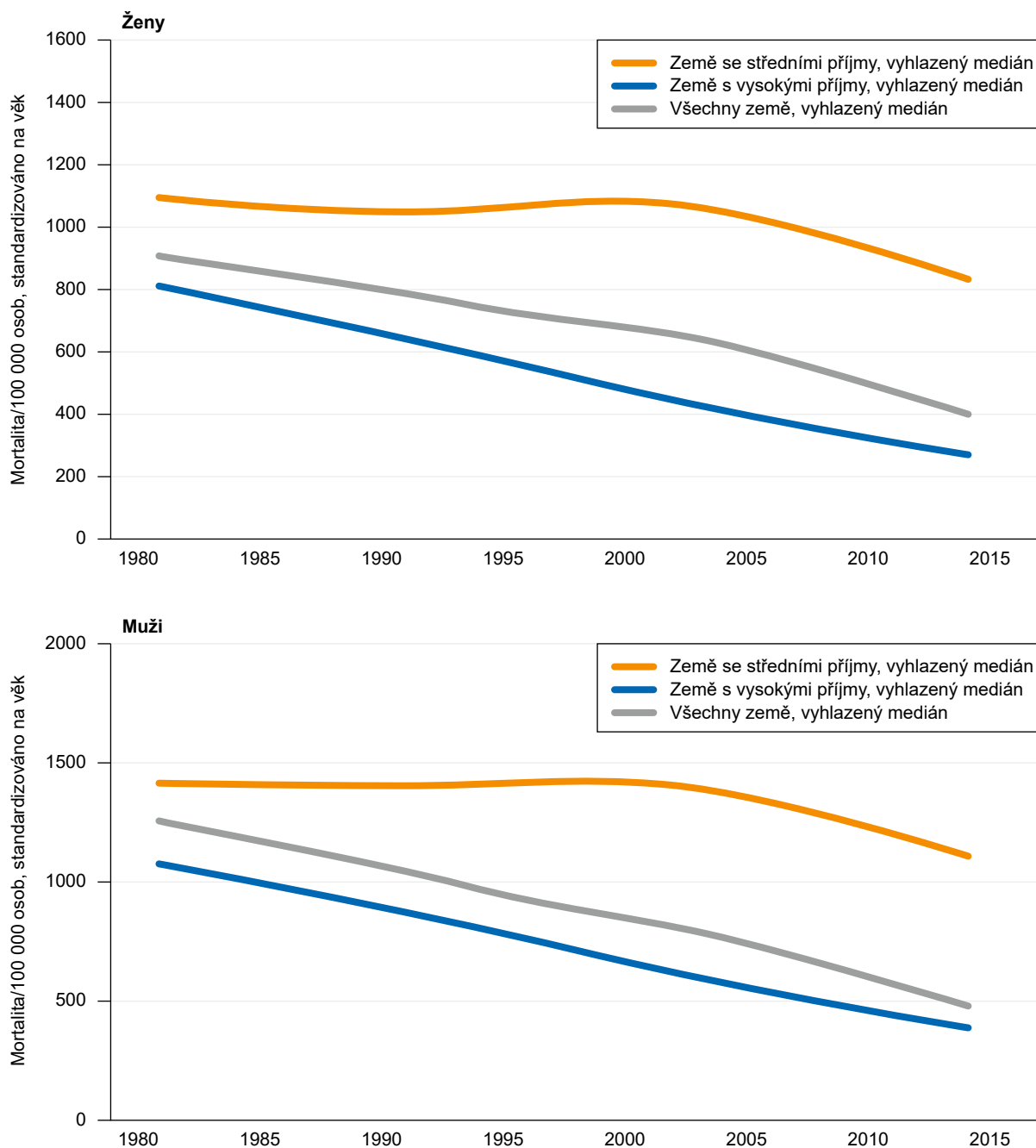
Úmrtnost na KVO v současné době klesá ve většině evropských zemí, včetně střední a východní Evropy, kde až do počátku 21. století KV mortalita stoupala. Česká republika je v tomto směru výjimkou. Pokles úmrtnosti na KVO je u nás patrný již od roku 1985⁽³³⁾ (Obr. 1.7). Výrazný pokles nastal po roce 1990 a trvá dosud. V roce 2017 byla v ČR standardizovaná úmrtnost na KVO 334,2 u mužů a 218,1 u žen na 100 000 obyvatel.⁽³⁴⁾ V porovnání s prvními patnácti zeměmi Evropské unie je to hodnota stále ještě vysoká.

1.3.1 Příčiny poklesu úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění

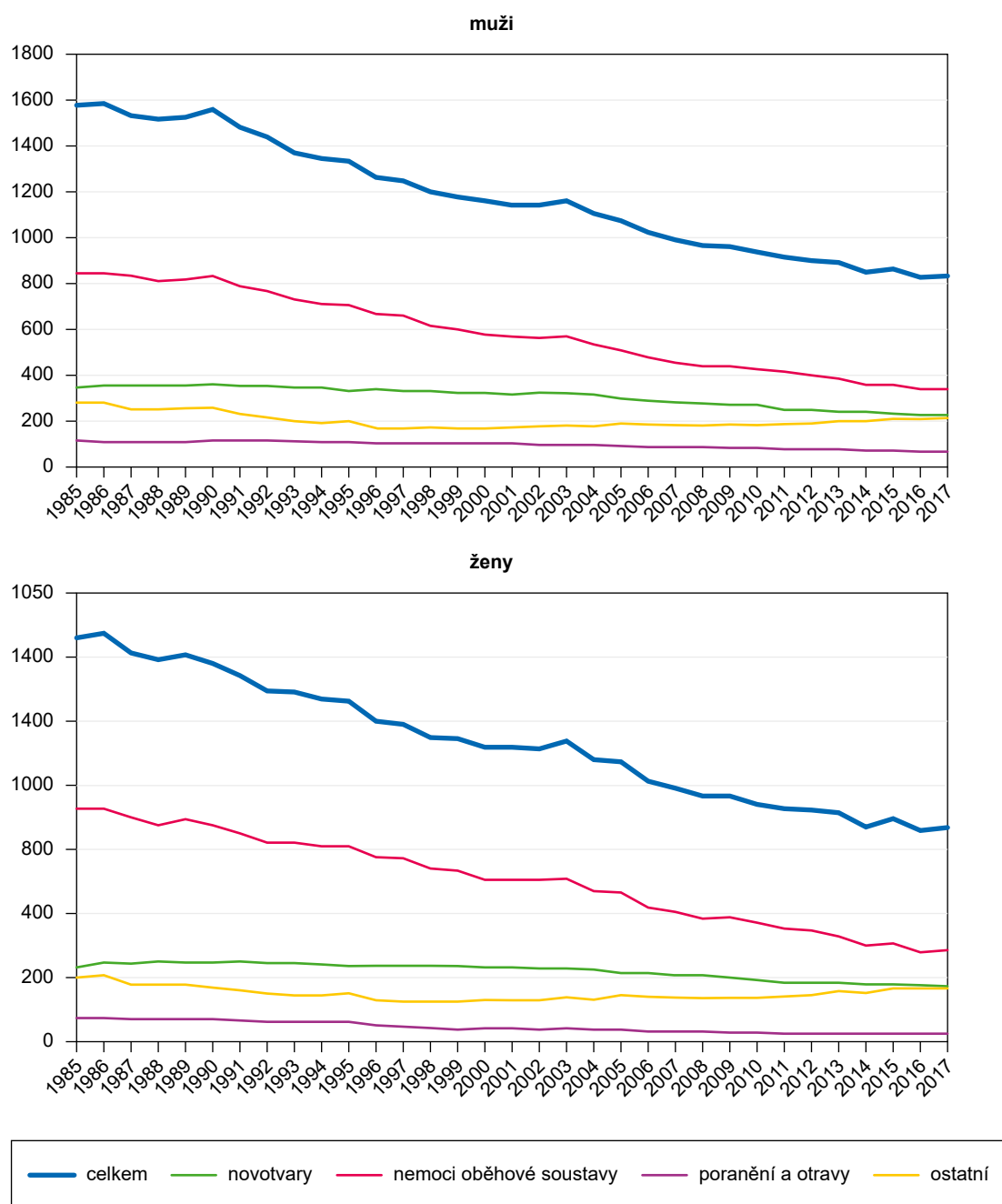
Pokles úmrtnosti na KVO může být obecně způsoben poklesem incidence nebo letality onemocnění (case-fatality) (Obr. 1.8). Letalita onemocnění souvisí především s úrovní léčebné péče, zatímco incidence KVO je ovlivněna rizikovým profilem obyvatelstva. Nejasnosti v příčinách snižování úmrtnosti na KVO byly podnětem pro realizaci mezinárodního projektu MONICA (Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) koordinovaného Světovou zdravotnickou organizací. K ověření těchto hypotéz byla v rámci projektu získána rozsáhlá databáze ve 37 centrech 26 zemí, obsahující podrobné údaje o úmrtnosti, incidenci a léčbě akutních koronárních příhod a o prevalenci rizikových faktorů KVO v období deseti let. Koronární příhody byly povinně registrovány v letech 1985–1991.⁽³⁵⁾ Bylo prokázáno, že pokles úmrtnosti na ICHS je způsoben malým poklesem incidence koronárních příhod, zatímco letalita případů zůstala prakticky neovlivněna. Dvě třetiny úmrtí (28denní úmrtnost) v letech 1985–1990 nastaly dříve, než se pacient dostal do nemocnice, a mohly být

jen obtížně ovlivněny léčebnou péčí.⁽³⁶⁾ Změny v klasických rizikových faktorech byly relativně malé, ale statisticky významné. Na poklesu mortality se tak podílela jak primární prevence, tak léčba. Jiným přístupem k vysvětlení změn úmrtnosti na ICHS je použití modelu IMPACT, který ukazuje, že zhruba 50 % poklesu úmrtnosti na ICHS lze vysvětlit zlepšením hlavních rizikových faktorů (pokles kuřáctví, průměrné hodnoty TK a cholesterolu v populaci), i když současně byl pozorován nárůst prevalence obezity a diabetu 2. typu. Medikamentózní a chirurgické léčbě je připisován zhruba 40 % pokles úmrtnosti na ICHS⁽³⁷⁾ (Obr. 1.9). K obdobným závěrům jsme dospěli i v České republice, kde 40 % poklesu úmrtnosti na ICHS lze vysvětlit významným poklesem průměrné hladiny cholesterolu v populaci (zhruba o 1 mmol/l).⁽³⁰⁾

Výsledky klinických i observačních studií ukazují, že pokles úmrtnosti na ICHS nastává poměrně rychle v důsledku změn stravovacích a kuřáckých zvyklostí v populaci.⁽³⁸⁾

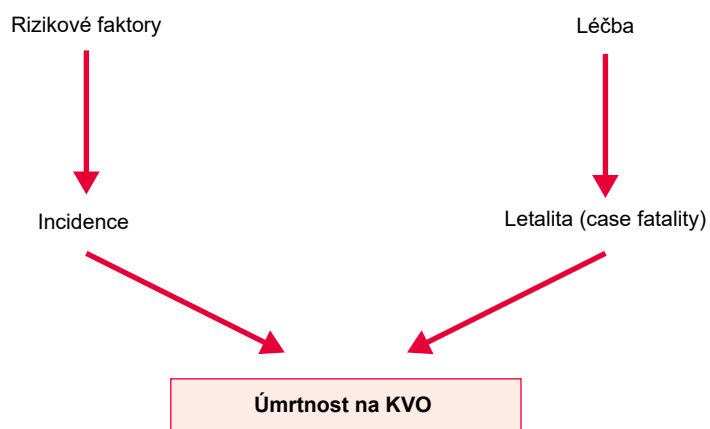


Obr. 1.6 Úmrtnost na KVO u žen a mužů v členských zemích EKS (1990–2017), standardizováno na věk
 Zdroj: WHO Mortality Database, https://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en. Údaje nejsou k dispozici pro Alžírsko, Kosovskou republiku, Libanon, Libyi a Maroko. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

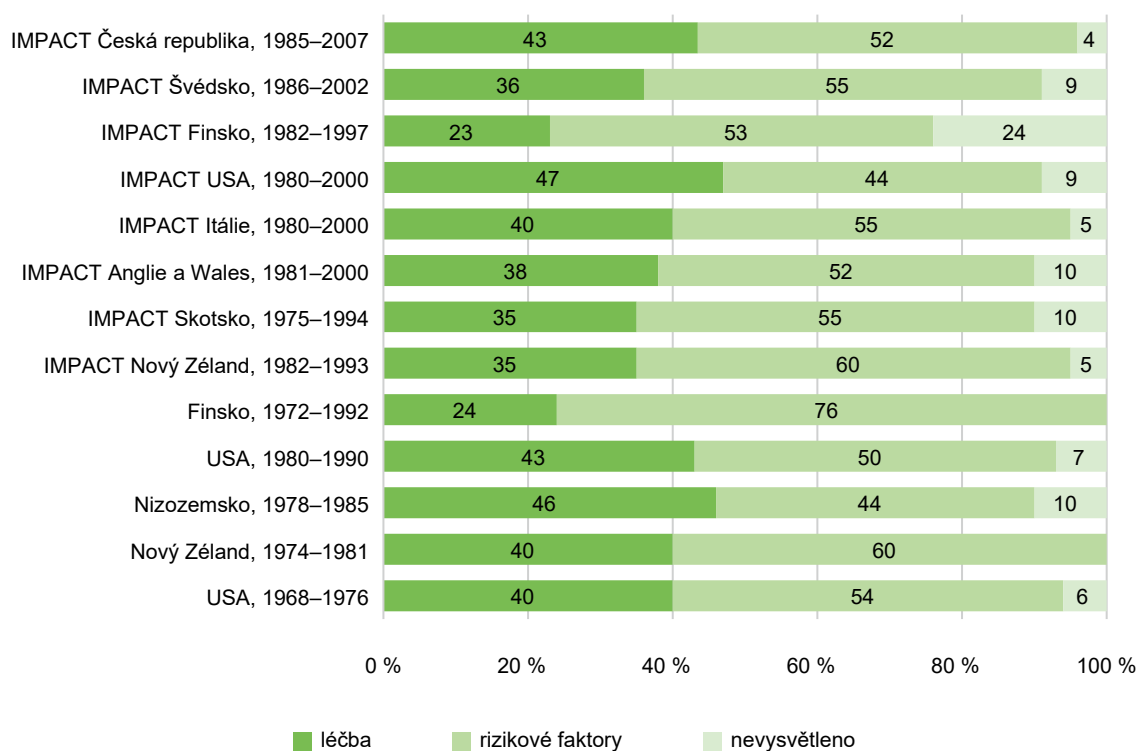


Obr. 1.7 Vývoj standardizované úmrtnosti podle příčin smrti (na 100 000 obyvatel)

Zdroj: Upraveno podle⁽³⁴⁾.



Obr. 1.8 Faktory ovlivňující úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění



Obr. 1.9 Snížení úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční připisované léčbě a změnám v rizikových faktorech v různých populacích

1.4 Nemocnost na kardiovaskulární onemocnění

Na rozdíl od mortalitních dat, která jsou v rámci každé země (alespoň v Evropě) poměrně přesná, je získání údajů o nemocnosti daleko obtížnější a výrazně závislé na zdroji.

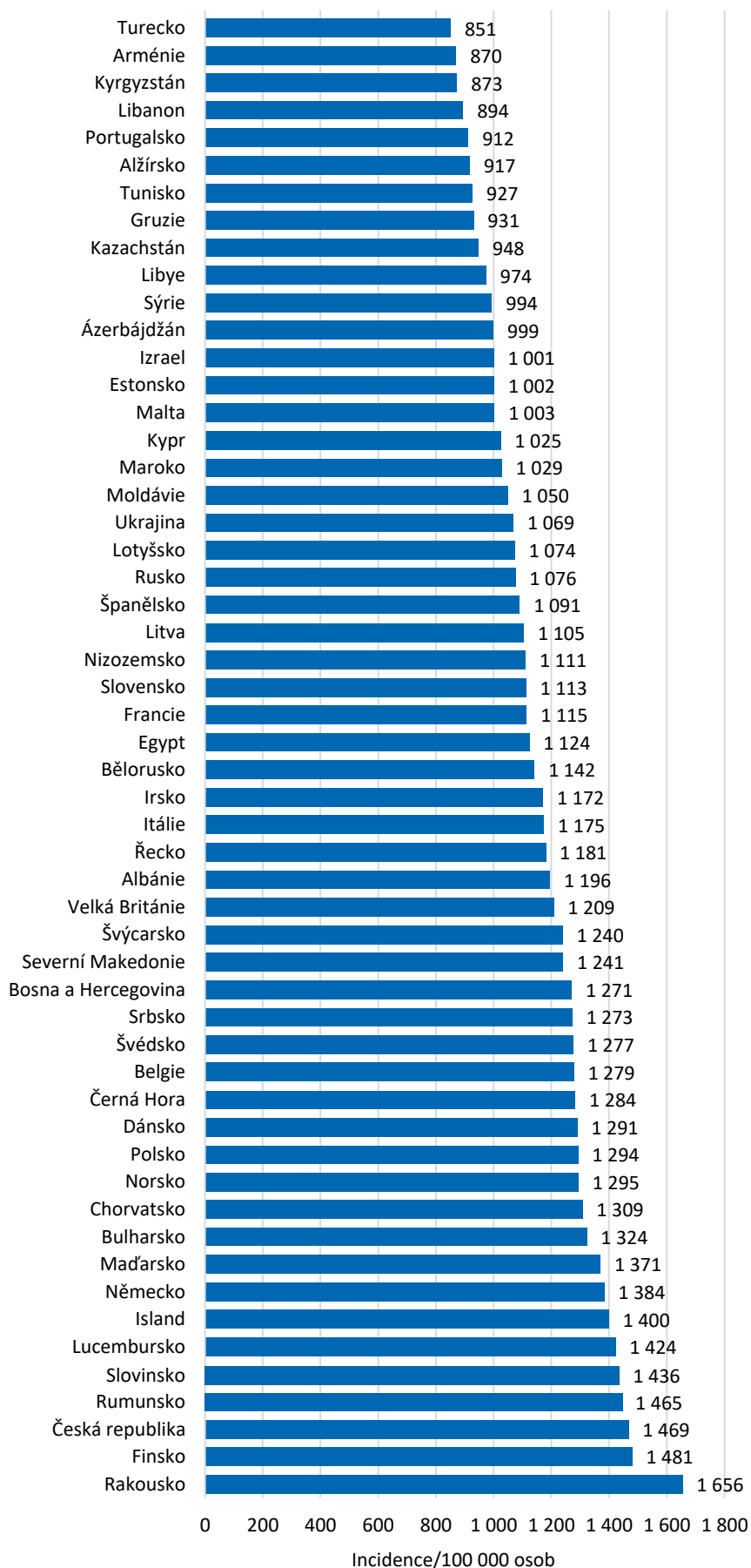
Obrázek 1.10 ukazuje incidenci KVO (tj. počet nových případů), standardizovanou na věk, v členských zemích EKS v roce 2017, kde Česká republika bohužel zaujímá jedno z čelných míst (incidence 1469/100 000 obyvatel). Incidence KVO je nižší u žen a v zemích se středními příjmy. Incidence ICHS, standardizovaná na věk, v členských zemích EKS kontinuálně klesá (**Obr. 1.11**), graf zachycuje období 1990–2017.⁽¹⁵⁾

V České republice máme k dispozici údaje o počtu léčených pacientů pro akutní IM podle jednotlivých krajů v roce 2018 (**Obr. 1.12**). Nejvyšší počty léčených pacientů na 100 000 obyvatel (věkově standardizováno) byly zachyceny v krajích Karlovarském (351/100 000 obyvatel), Libereckém (338/100 000 oby-

vatel) a Plzeňském (324/100 000 obyvatel), nejnižší počty pak v hlavním městě Praze (221/100 000 obyvatel), v Brně (231/100 000 obyvatel) a v Jihomoravském kraji (258/100 000 obyvatel).

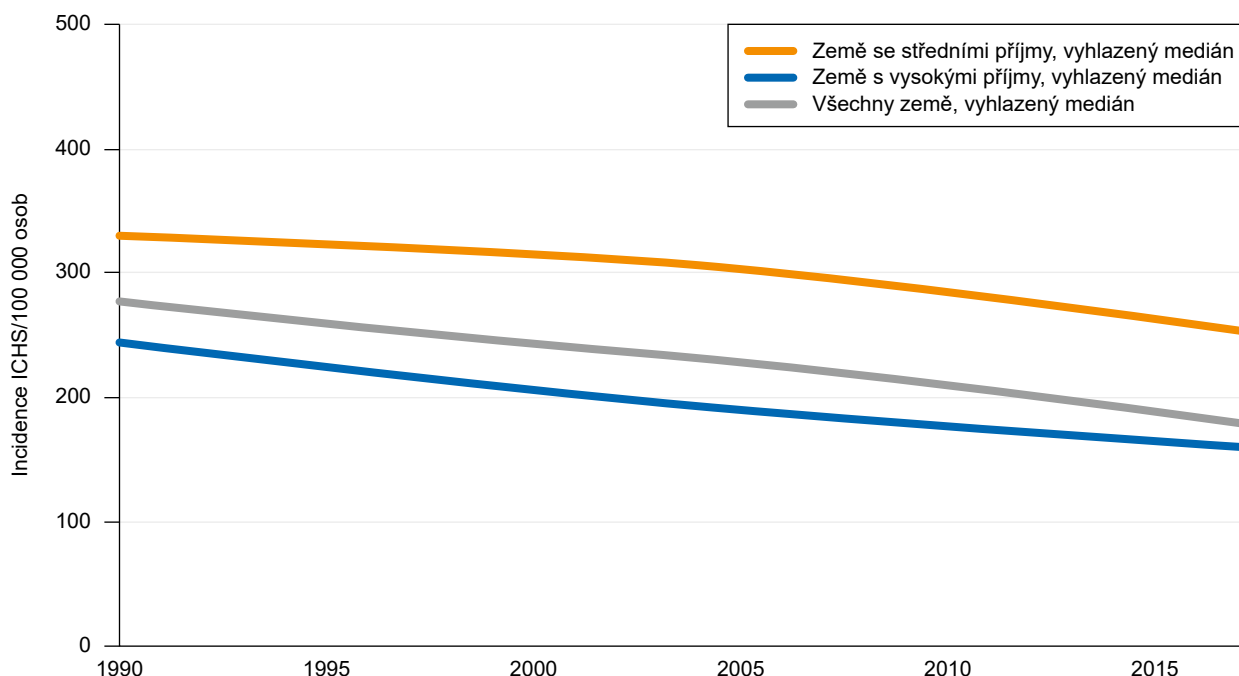
Incidence CMP, standardizovaná na věk, v členských zemích EKS klesá (1990–2015, **Obr. 1.13**), mezi jednotlivými zeměmi však existují významné rozdíly (**Obr. 1.14**) s výrazným gradientem od západu na východ.⁽¹⁵⁾

Průměrná prevalence fibrilace síní byla v roce 2017 v 54 členských zemích EKS 571,8/100 000 obyvatel, v rozmezí od 265,7 v Turecku do 806,1 ve Švédsku; prevalence fibrilace síní byla nižší u žen a v rámci každého pohlaví i nižší v zemích se středními příjmy. Česká republika se podle této statistiky řadí k zemím s vyšší prevalencí fibrilace síní (muži 842/100 000 obyvatel, ženy 481/100 000 obyvatel).⁽¹⁵⁾



Obr. 1.10 Incidence kardiovaskulárních onemocnění v členských zemích EKS (2017), standardizováno na věk

Zdroj: Global Burden of Disease Study 2017, Institute for Health Metrics and Evaluation, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

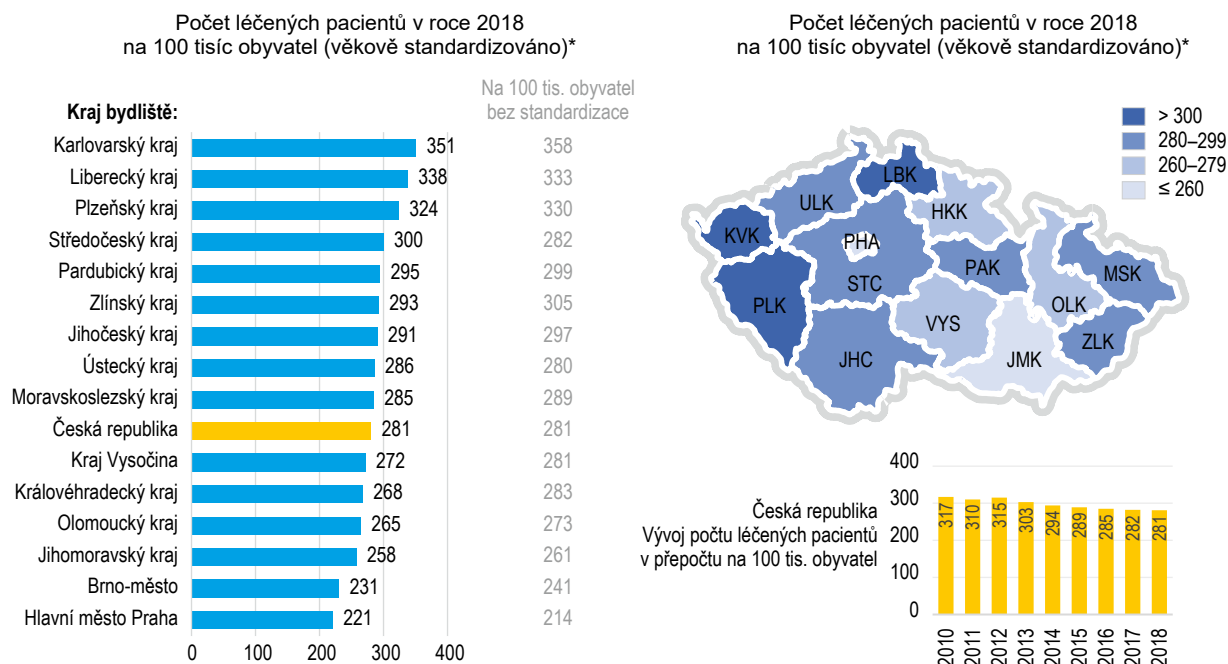


Obr. 1.11 Incidence ischemické choroby srdeční v členských zemích EKS (1990–2017), standardizováno na věk

Zdroj: Global Burden of Disease Study 2017, Institute for Health Metrics and Evaluation, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

Akutní infarkt myokardu (I21–I22): počet pacientů 2018

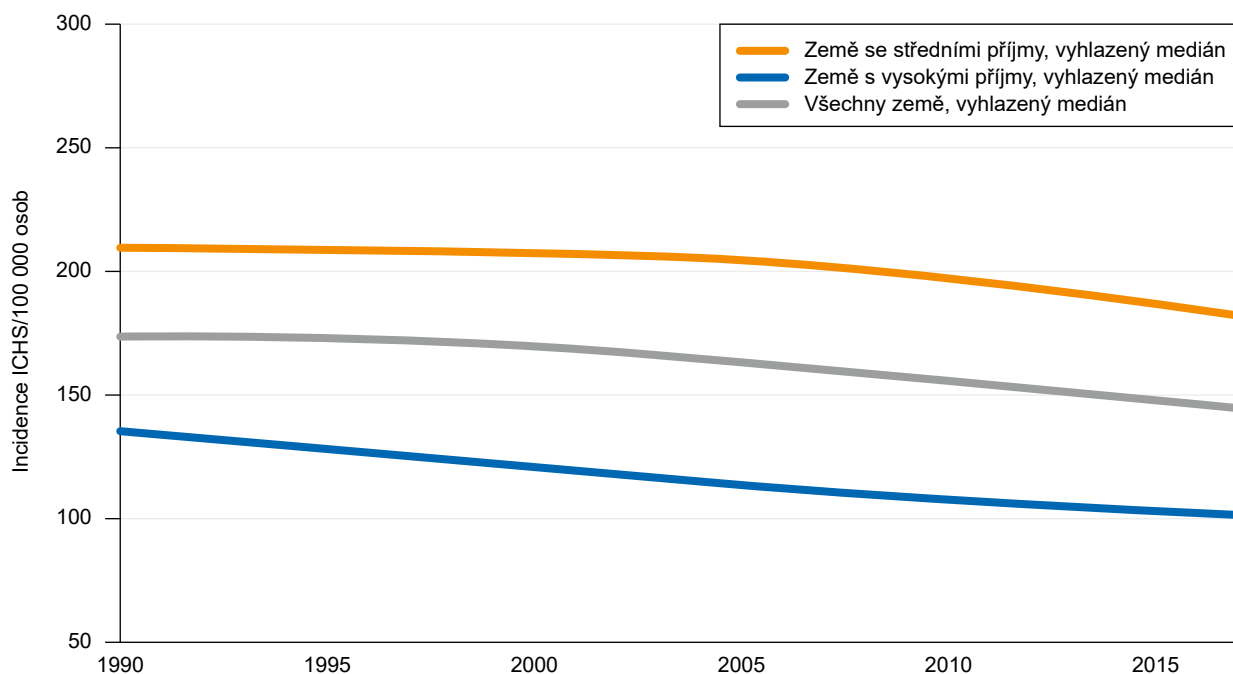
Graf shrnuje počet pacientů, kteří mají v daném roce vykázanu jakoukoli péči pro sledovanou diagnózu (ambulantní nebo hospitalizační).



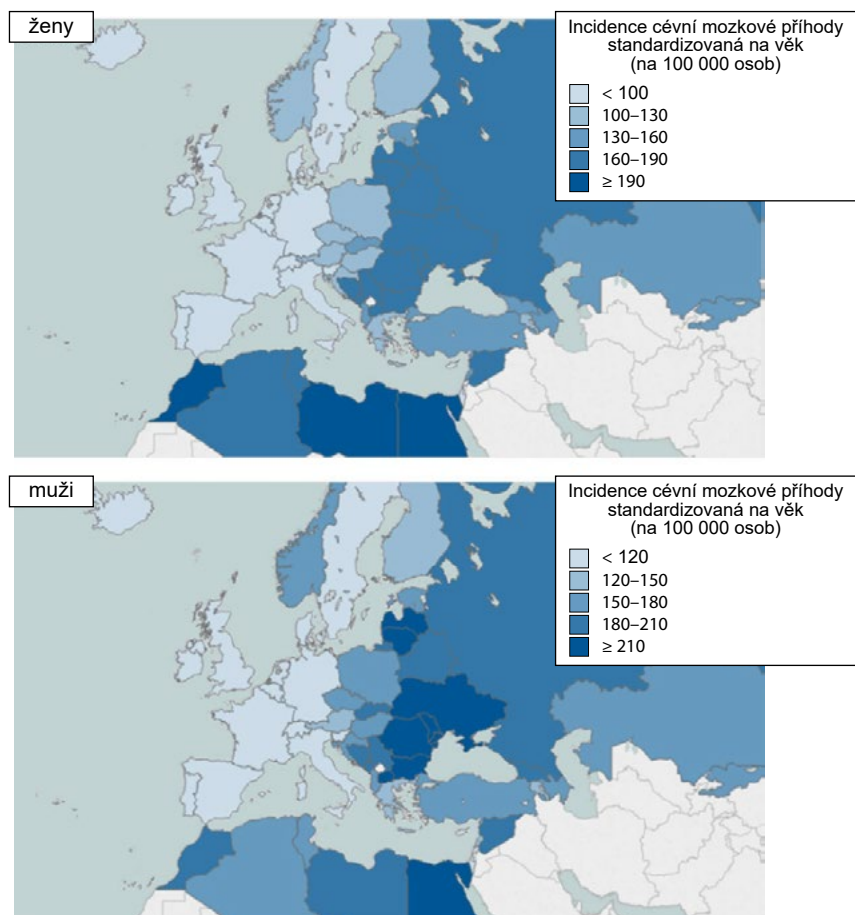
* Věkově standardizovaná hodnota zohledňuje rozdíly ve věkové struktuře obyvatel jednotlivých krajů, tj. udává teoretický počet případů na 100 000 obyvatel daného kraje v situaci, kdy je věková struktura obyvatel všech krajů shodná. Za referenční populaci je zde považována celá České republiky.

Obr. 1.12 Počet léčených pacientů pro akutní infarkt myokardu podle jednotlivých krajů na 100 000 obyvatel, standardizováno na věk

Zdroj: NRHZS 2018



Obr. 1.13 Incidence cévní mozkové příhody v členských zemích EKS (1990–2017), standardizováno na věk
Zdroj: Global Burden of Disease Study 2017, Institute for Health Metrics and Evaluation, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.



Obr. 1.14 Incidence cévní mozkové příhody v členských zemích EKS (2017), standardizováno na věk
Zdroj: Global Burden of Disease Study 2017, Institute for Health Metrics and Evaluation, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

Literatura

- (1) Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol.* 1976;37:269-82.
- (2) Swann HJC. The Framingham Offspring Study: A commentary. *JACC.* 1999;5:1136-40.
- (3) Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383:999-1008.
- (4) Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16:687-698.
- (5) Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *JACC.* 1990;15:206-12.
- (6) Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55: 33-50.
- (7) Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, et al. Cigarette smoking and coronary heart disease. Combined experience of the Albany and Framingham studies. *N Engl J Med.* 1962;266:796-801.
- (8) Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, et al. The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease: the second report of the combined experience of the Albany, NY, and Framingham, Mass, studies. *JAMA.* 1964;190:886-890.
- (9) Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991;83:356-62.
- (10) Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 1994;15:1300-31.
- (11) Wood D, De Backer G, Faergeman O, 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. *Eur Heart J.* 1998;19:1434-1503.
- (12) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 02-5215. *Circulation.* 2002;106:3143-3420.
- (13) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994;308:81-106.
- (14) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
- (15) Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41:12-85.
- (16) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-1913.
- (17) Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:435-443.
- (18) Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631-2639.
- (19) World Health Organization data and statistics. The challenge of diabetes. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics> (30 August 2019).
- (20) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387:1377-1396.
- (21) Malik VS, Willet WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:13-27.
- (22) European Commission: Eurostat. Tobacco consumption statistics. 2014. https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Tobacco_consumption_statistics#Daily_smokers_of_cigarettes (25 November 2019).
- (23) Stahre M, Roeber J, Kanny D, et al. Contribution of excessive alcohol consumption to deaths and years of potential life lost in the United States. *Prev Chronic Dis.* 2014;11:E109.
- (24) Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe. London: Institute of Alcohol Studies; 2006. https://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/alcohol_eu_ope_en.pdf (25 November 2019).
- (25) Miller V, Mente A, Dehghan M, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;39:2037-2049.
- (26) Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6879.
- (27) Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality - a systematic review and dose response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017;46:1029-1056.
- (28) Hamer M, O'Donovan G, Murphy M. Physical inactivity and the economic and health burdens due to cardiovascular disease: exercise as medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2017;999:3-18.
- (29) Cifkova R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. Major cardiovascular risk factors in the Czech population: 30-year trends between 1985 and 2016/17. Czech MONICA and Czech post-MONICA. *PLoS One.* 2020;15:e0232845.
- (30) Bruthans J, Cifkova R, Lanska V, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:829-39.
- (31) Cifková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních one-

- mocnění v české populaci v letech 2015–2018. Studie Czech post-MONICA. *Cor Vasa*. 2020;62:6–15.
- (32) Wpean Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels, 2017.
- (33) Cifkova R, Skodova Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens*. 2010;28:2196–2203.
- (34) Zemřelí 2017. ÚZIS, ČR, 2018.
- (35) Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mähönen M, et al., for the WHO MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 1999;353:1547–1557.
- (36) Chambless L, Keil U, Dobson A, et al., for the WHO MONICA Project. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease. *Circulation*. 1997;96:3849–3859.
- (37) Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388–2398.
- (38) Capewell S, O’Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet*. 2011;378:752–753.

Základy statistiky a interpretace klinických studií

2

Jiří Jarkovský

Poselství pro praxi

- Statistická analýza dat je klíčovým nástrojem pro vyhodnocování a komunikaci výsledků studií. Pro správné využití a interpretaci statistických metod je nezbytné znát oblasti jejich nasazení, předpoklady a základní principy výpočtu, tyto znalosti je možné získat i bez detailního matematického vzdělání.
- Kapitola podává přehled základních pojmů, problémů a metod (popisná statistika a vizualizace dat, testování statistické významnosti), se kterými se setkáváme jak při vlastní analýze, tak při interpretaci již publikovaných výsledků.
- Kromě těchto základů jsou stručně představeny klíčové pokročilé metody z oblasti statistického modelování a analýzy přežití (logistická regrese, ROC analýza, Coxův model proporcionálních rizik, Kaplanův-Meierův odhad křivky přežití) a jejich interpretace.

Úvod

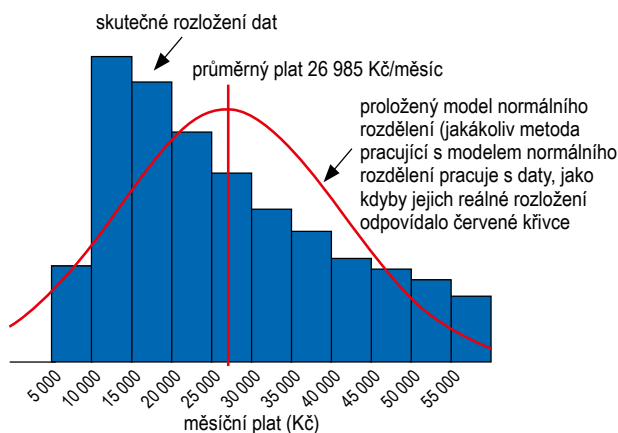
Následující text si neklade za cíl být vyčerpávajícím přehledem medicínské statistiky ani detailním popisem jejího matematického pozadí. Jeho cílem je představit základní principy statistické analýzy dat a podat přehled statistických metod, s nimiž se běžně

setkává lékař zpracovávající a publikující data v oblasti kardiologie, a to jak z oblasti základní popisné statistiky a testů, tak i vybrané metody pokročilé statistiky. Pro detailnější studium metod medicínské statistiky odkazujeme čtenáře na seznam literatury na konci kapitoly.

2.1 Cíle analýzy dat a základní pojmy

Statistická analýza dat je jedním z nástrojů využitelných v biologickém a klinickém výzkumu a pro její správné použití je nezbytné znát její principy a potenciální slabiny. Získané výsledky studií jsou analýzou dat převedeny na jednoznačně komunikovatelná a interpretovatelná matematická vyjádření; při interpretaci je nicméně třeba vždy brát v potaz i klinický význam výsledků a v případě, že výsledky analýzy dat popírají veškeré dosavadní zkušenosti a literární údaje, je vysoce pravděpodobné, že někde v procesu zpracování dat došlo k chybě (výběr pacientů pro studii, chyba při sběru dat, nesprávně zvolená popisná statistika a testy).⁽¹⁾

Statistická analýza dat využívá matematické modely reality k zobecnění výsledků studií, z čehož ale zároveň vyplývá, že funguje korektně, pouze pokud jsou splněny předpoklady jejich metod a modelů. Typickým příkladem nesprávně aplikovaného modelu je běžné chápání průměrného platu jako ukazatele typického středního platu, což je interpretace asociovaná s pojmem průměr. Ve skutečnosti lze průměr jako ukazatel střední, typické hodnoty použít pouze za předpokladu normálního rozdělení hodnot (Gaussova křivka), které není v případě platů naplněno (Obr. 2.1). Ukazatelem střední hodnoty platů je za této situace medián, což je

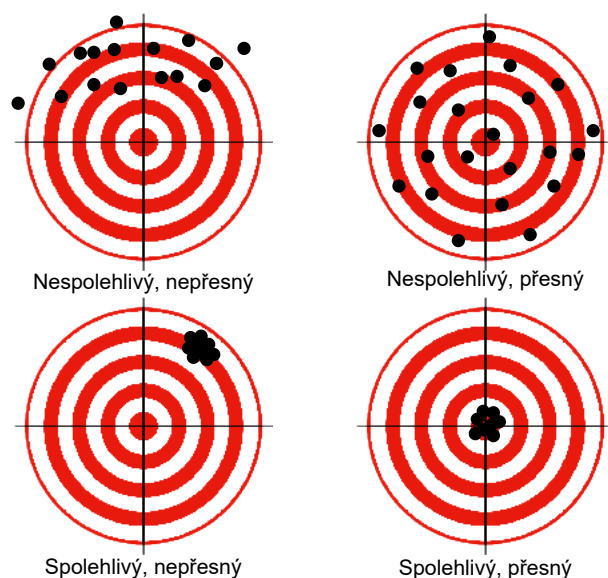


Obr. 2.1 Příklad rozporu mezi reálnými daty platů a modelem normálního rozdělení

hodnota, pod níž a nad níž leží polovina všech platů. Průměr lze samozřejmě počítat i v této situaci a má svůj význam jako ukazatel, který po vynásobení počtem pracujících občanů dává sumu odpovídající celkovému objemu platů v daném státě (ze stejného důvodu se průměr používá ve farmakoekonomice, protože jeho vynásobením počtem pacientů získáme objem financí nezbytných pro léčbu hodnoceného onemocnění), ale není možné jej interpretovat jako střední hodnotu. Z příkladu je patrné, že použití nevhodného modelu pro interpretaci dat může vést k závažným dezinterpretacím výsledků a výběr korektního modelu a metodiky je jedním z klíčových kroků jejich statistického zpracování.

V souvislosti se statistickou analýzou dat a její interpretací je vhodné v podkapitolách níže definovat následující pojmy.

2.1.1 Spolehlivost a přesnost měření



Obr. 2.2 Spolehlivost a přesnost měření

Statistická analýza dat aplikuje matematické postupy na naměřená data reálného světa a naše pochopení reálného světa bude jen tak dobré, jak dobrá data máme k dispozici; nabízí se analogie s Platonovou jeskyní, kdy její obyvatelé usuzují na reálný svět pouze podle jeho stínů vrhaných na stěny jeskyně – naměřená data lze považovat za více či méně přesné obrazy reálného světa. Důležitým rozhodnutím při designu studie je tak i výběr metod, které musí být schopny realitu měřit spolehlivě a přesně. Jak vyplývá z **obrázku 2.2**, pouze ze spolehlivých a přesných dat můžeme získat spolehlivé a přesné výsledky statistického hodnocení; kvalitu měření data je nezbytné kontrolovat během celého průběhu studie, a to včetně ověření a sjednocení postupů při měření u všech zúčastněných investigátorů nebo institucí.

2.1.2 Cílová populace a výběr

Klíčovým pojmem v analýze dat je definice cílové populace pro studii, což jsou všichni pacienti, kterých se studie teoreticky týká (všichni pacienti nad 65 let, pacienti s diabetem mellitus, pacienti po infarktu myokardu atd.). Vzhledem k tomu, že vyhodnotit ve studii všechny pacienti cílové populace je obvykle nemožné, musí být z cílové populace proveden výběr, který je poté předmětem statistického zpracování (**Obr. 2.3**). Z výše uvedeného je patrné, že statistická analýza nemůže činit závěry o jevech neobsažených ve výběru a kvalita výběru dat je klíčovým faktorem ovlivňujícím výsledky statistické analýzy. Pro výběr pacientů z cílové populace platí tři zásady:

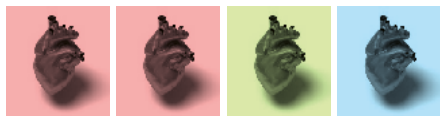
- **Reprezentativnost** – výběr pacientů reprezentuje v klíčových charakteristikách strukturu cílové populace. To umožňuje následné zobecnění výsledků studie na cílovou populaci.

- **Náhodnost** – metody náhodného výběru umožňují vybírat pacienty z populace zcela náhodně a nezávisle na našem názoru; v praxi je používána řada způsobů náhodného výběru od prostého náhodného výběru (losování) až po složité vícestupňové výběry zohledňující hierarchickou strukturu populace (například kraje – města – čtvrtě).
- **Nezávislost** – každý pacient ve výběru představuje unikátní a nezávislou informaci.

Statistika hovoří o realitě prostřednictvím výběru z cílové populace. Statistické předpoklady korektního vzorkování je nutné dodržet.

Náhodný výběr z cílové populace.

Reprezentativnost: struktura vzorku musí maximálně reflektovat realitu.



Nezávislost: několikanásobné vzorkování téhož objektu nepřináší ze statistického hlediska žádnou novou informaci.



Cílová populace



Obr. 2.3 Výběr z cílové populace a jeho význam ve statistické analýze dat

2.1.3 Základní otázky před zahájením studie

Před zahájením studie bychom měli znát odpovědi na následující otázky umožňující její zodpovědné naplánování:

Na jakou cílovou populaci je studie zaměřena?

Definice skupiny pacientů, na něž by výsledky studie měly být zobecnitelné.

- **Jaká je primární hypotéza?**
Co je hlavním cílem hodnocení studie (endpointem) a jaká otázka o tomto endpointu je položena? Tato otázka je klíčová i z toho důvodu, že odhad velikosti

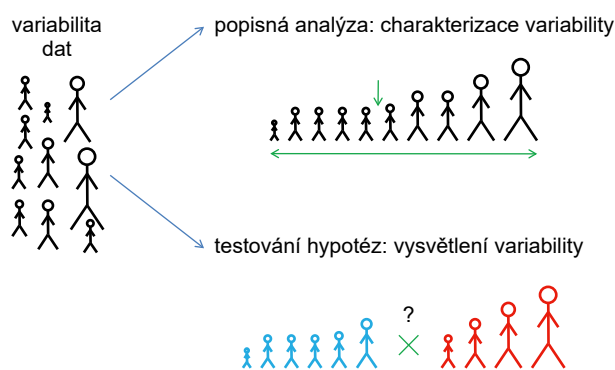
vzorku a design studie jsou vždy vypracovány vzhledem k primární hypotéze.

- **Jaké jsou sekundární hypotézy?**
Vedlejší otázky, na něž by studie měla odpovědět, velikost vzorku studie není podle nich plánována.
- **Jaká je adekvátní metodika pro zodpovězení primárních a sekundárních hypotéz?**
Hypotézy jsou zodpovězeny prostřednictvím konkrétních proměnných (endpointů) – jejich typ (binární, kategoriální, spojitě proměnné, přežití, mortalita atd.) určuje výběr způsobu statistického zpracování.

2.1.4 Variabilita jako základní pojem ve statistické analýze dat

Statistická analýza dat se snaží postihnout variabilitu reálného světa (každý pacient má unikátní kombinaci charakteristik, každý pacient reaguje na léčbu jinak) a tuto znalost použít k popisu a vysvětlení reality. K variabilitě dat můžeme přistupovat dvěma způsoby – popisem a vysvětlením variability (**Obr. 2.4**).

V analýze dat existují dva hlavní přístupy k práci s variabilitou.



Obr. 2.4 Způsoby práce s variabilitou v analýze dat