

# Primární prevence ischemické choroby srdeční u mužů středního věku v Praze: výsledky dvacetiletého sledování

F. Boudík<sup>1</sup>, J. Reissigová<sup>2</sup>, K. Hrach<sup>2</sup>, M. Tomečková<sup>1,2</sup>, J. Bultas<sup>1</sup>, Z. Anger<sup>1</sup>, M. Aschermann<sup>1</sup>, J. Zvárová<sup>2</sup>

<sup>1</sup> II. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

<sup>2</sup> EuroMISE centrum-Kardio, Ústav informatiky Akademie věd ČR, Praha, ředitelka prof. RNDr. Jana Zvárová, DrSc.

**Souhrn:** Úvod: Ischemická choroba srdeční (ICHS) představuje nejčastější příčinu úmrtnosti a nemocnosti v České republice. Cíl této studie je analyzovat dlouhodobě úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění (KVO), identifikovat jejich prediktory a ověřit platnost framinghamské rizikové funkce u mužů z České republiky. *Design a metody:* 20letá studie primární prevence rizikových faktorů aterosklerózy u 1419 mužů z Prahy ve věku 38–53 let byla zahájena v roce 1975 (STULONG). *Výsledky:* Při analýze úmrtnosti na KVO měli vyšší riziko úmrtí silní kuřáci než nekuřáci a slabí kuřáci ( $p < 0,0001$ ), hypertonici vyšší než normotonici ( $p < 0,0001$ ), muži s hypercholesterolemií vyšší než muži s normální hladinou cholesterolu ( $p = 0,0432$ ) a vysokoškolaři nižší než muži se základním vzděláním ( $p = 0,0006$ ). V letech 1980–1984 byla věkově specifická úmrtnost na KVO u mužů ze studie STULONG vyšší ( $p = 0,0132$ ) než v České republice, v letech 1985–1994 nevýznamně nižší. Framinghamská riziková funkce podhodnocovala absolutní desetileté riziko ICHS ve všech kvintilech rizika ( $p < 0,0001$ ), s 63% diskriminací. *Závěr:* Ve studii STULONG byla úmrtnost na KVO významně spojena se známými rizikovými faktory (hypertenze, kouření, hypercholesterolemie, nižší vzdělání); framinghamská riziková funkce podhodnocovala absolutní desetileté riziko ICHS.

**Klíčová slova:** primární prevence ischemické choroby srdeční – kardiovaskulární onemocnění

## Primary prevention of ischemic heart disease in middle-aged men living in Prague: Results of twenty-year research

**Summary:** *Introduction:* Ischemic Heart Disease (IHD) represents the most frequent cause of mortality and morbidity in the Czech Republic. The aim of this study is to analyze long-term mortality of cardiovascular disease (CVD), identify its predictors and verify the validity of Framingham risk function for Czech patients. *Design and methods:* The twenty-year study (STULONG) of primary prevention of risk factors of atherosclerosis in 1419 men aged 38 to 53 years living in Prague was started in 1975. *Results:* CVD mortality analysis showed a higher risk of death for heavy smokers vs. non-smokers or light smokers ( $p < 0.0001$ ), hypertensive patients vs. patients with normal blood pressure ( $p < 0.0001$ ), men with hypercholesterolemia vs. men with normal cholesterol level ( $p = 0.0432$ ), and a lower risk for university graduates vs. men with elementary education ( $p = 0.0006$ ). Between 1980 and 1984, age-specific CVD mortality rates of men from STULONG study were higher ( $p = 0.0132$ ) than national CVD mortality rates; between 1985 and 1994, they were insignificantly lower. Framingham risk function underestimated absolute ten-year risk of IHD in all risk quintiles ( $p < 0.0001$ ) with discrimination of 63%. *Conclusion:* CVD mortality observed within STULONG study was significantly affected by known risk factors (hypertension, smoking, hypercholesterolemia, lower education); Framingham risk function underestimated absolute ten-year risk of IHD.

**Key words:** primary prevention of Ischemic Heart Disease – Cardiovascular disease

## Úvod

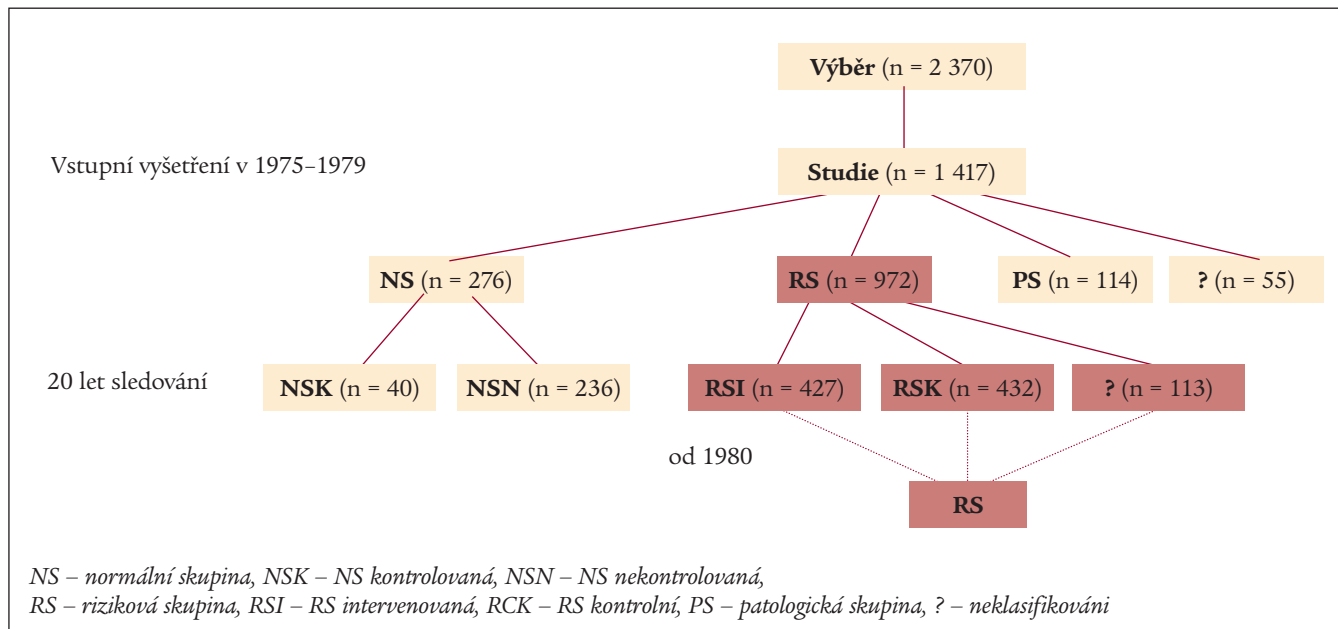
Ischemická choroba srdeční (ICHS) je nejčastější příčinou úmrtnosti a nemocnosti v rozvinutých státech. Ačkoliv se úmrtnost na ICHS v posledních třech desetiletích podstatně snížila, zůstává nejčastější příčinou úmrtí u mužů nad 45 let a žen nad 65 let v Evropě a v USA. Obdobně v České republice jsou nejčastější příčinou úmrtí kardiovaskulární one-

mocnění (53,4 % ze všech úmrtí); konkrétně, v roce 2000 byla nejčastější příčinou úmrtí ICHS, na kterou zemřelo 45,5 % mužů a 35,8 % žen. Očekává se, že kardiovaskulární onemocnění zůstanou nejčastější příčinou úmrtí a invalidity v západním světě i v 21. století [1,2].

Hlavními cíli prevence ICHS je snížení nemocnosti, zlepšení kvality života a zvýšení průměrné délky živo-

ta. Narůstají důkazy o tom, že změny životního stylu a modifikace primárních rizikových faktorů mohou snížit kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost [4,5,6].

Abychom zhodnotili situaci v České republice, začali jsme v roce 1975 dlouhodobou studii primární prevence ICHS. Cílem studie bylo v reprezentativním vzorku mužů středního věku stanovit prevalenci koro-



Obr. 1. Design studie STULONG.

nárních rizikových faktorů, zdokumentovat vývoj rizikových faktorů a prostudovat, jak modifikace rizikových faktorů ovlivní kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost. Studii předcházela počáteční průzkum patofyziologických poznatků, které byly dostupné na počátku 70. let 20. století, a malá pilotní studie.

V předkládané práci identifikujeme klinicky důležité rizikové faktory aterosklerózy, nepřímo studujeme vliv modifikace rizikových faktorů na úmrtnost na aterosklerotická KVO a odhadujeme riziko ICHS podle framinghamské rizikové funkce, jejíž platnost se pokoušíme pro naši populaci ověřit.

## Materiál a metody

### Popis dlouhodobé studie (STULONG)

Dlouhodobá studie rizikových faktorů (STULONG) byla zahájena v roce 1975, kdy bylo z volebních seznamů náhodně vybráno 2 370 mužů středního věku. Vybrali jsme 50% náhodný vzorek mužů žijících v obvodu Praha 2. Tento obvod byl vybrán, protože jsme v něm před 10 lety před touto studií uskutečnili úspěšný průzkum chronické obstrukční plicní nemoci u více než 8 000 mužů do-

brovolníků. Setkali jsme se s výbornou spoluprací jak s probandy, tak i s praktickými lékaři [9].

Poštou byl zaslán formální dopis s pozváním k účasti na screeningovém vyšetření na II. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Celkem 1 417 (59,8 %) z 2 370 mužů přijalo pozvání v letech 1975–1979, z nich 1 390 (98,1 %) se podrobilo vstupnímu screeningovému vyšetření v letech 1975–1978. V roce 1979 bylo ve screeningové studii vyšetřeno 27 mužů (1,9 %).

Uvědomovali jsme si, že kontrolovaná studie, v níž by se sledovaly osoby s hypertenzí nebo dyslipidemií bez léčby, není z etických důvodů vhodná. Proto jsme byli nuceni porovnat úmrtnost na srdeční selhání u našich respondentů a celkové české populace. Osobám, které se účastnily screeningového vyšetření ve studii STULONG, byl vyplněn standardizovaný dotazník. Ten zahrnoval tyto informace: osobní a rodinnou anamnézu, základní demografické antropometrické údaje, stupeň tělesné aktivity, stravovací návyky, kuřáckou anamnézu, spotřebu alkoholu a kávy. Byla provedena základní fyzikální vyšetření včetně krevního tlaku a 12svo-

dového EKG. Pro analýzu lipidů byl odebrán vzorek krve a byla provedena standardní analýza moči. Později v průběhu sledování byly doplněny následující laboratorní testy: krevní cukr, lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL-cholesterol), kyselina močová, triglyceridy a jaterní testy. Vzhledem ke vzrůstajícím požadavkům na epidemiologické studie na včasné odhalování a stanovování subklinické koronární aterosklerózy [10] bylo v průběhu studie provedeno více než 900 zátěžových EKG testů.

1 417 mužů bylo na základě zdravotního stavu a rizikových faktorů aterosklerózy při vstupním vyšetření rozděleno do 3 skupin: normální skupina s 276 osobami (19,5 %), riziková skupina s 972 osobami (68,6 %) a patologická skupina s 114 osobami (8,0 %). Do žádné skupiny v důsledku chybějících dat nebylo klasifikováno 55 mužů (3,9 %) (obr. 1).

### Definice jednotlivých skupin

**Normální skupina (NS):** muži bez rizikových faktorů aterosklerózy (viz níže) a bez klinických aterosklerotických KVO, bez diabetes mellitus (DM) nebo jiného závažného one-

mocnění, které by neumožňovalo jejich dlouhodobé sledování.

**Riziková skupina (RS):** muži s jedním nebo více rizikovými faktory aterosklerózy, ale bez klinicky zřejmých příznaků KVO, DM nebo jiných závažných onemocnění na počátku dlouhodobého sledování. RS byla původně rozdělena do dvou skupin: rizikové skupiny intervenční (RSI) a rizikové skupiny kontrolní (RSK), ale z etických důvodů byly tyto skupiny RSI a RSK na počátku 80. let 20. století spojeny v jednu.

**Patologická skupina (PS):** muži s klinickou manifestací KVO, DM nebo jiným závažným onemocněním, které neumožňovalo jejich dlouhodobé sledování nebo s patologickým nálezem na EKG křivce při vstupu do studie.

V normální skupině byla náhodně vybrána kohorta mužů, kteří byli ročně vyšetřováni; tato kohorta byla označena jako normální skupina kontrolovaná (NSK). Rizikové faktory mužů z RS a NSK, pokud se objevily v průběhu sledování, byly léčeny. Každoročně byl vyplňován dotazník. Intervence je popsána níže.

### Rizikové faktory

Definice rizikových faktorů aterosklerózy odpovídají období počátku studie [7,8]. Zahrnuty byly následující závažné rizikové faktory:

- kouření cigaret:  $\geq 15$  cigaret denně, nebo bývalý kuřák, který přestal kouřit před méně než jedním rokem, avšak předtím kouřil  $\geq 15$  cigaret denně
- hypertenze: systolický krevní tlak  $\geq 160$  mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak  $\geq 95$  mm Hg ve 2 ze 3 měření (2 měření při vstupu do studie, třetí měření do 190 dní od vstupu), nebo hypertenze v osobní anamnéze
- hypercholesterolemie: celkový cholesterol  $\geq 260$  mg/100 ml ( $\geq 6,7$  mmol/l)
- obezita: Broccův index (BI)  $\geq 115$  %, kde  $BI = \text{hmotnost [kg]} / (\text{výška [cm]} - 100) \times 100$  %

- rodinná anamnéza (RA): otec nebo matka zemřeli na infarkt myokardu, iktus, nebo šlo o náhlé úmrtí (vyjma úrazu) ve věku  $\leq 65$  let.

### Intervence rizikových faktorů

Komplexní modifikace rizikových faktorů byla zahájena u všech osob bez ohledu na to, jaké seskupování rizikových faktorů vykazovaly. Kuřáci byli informováni o tom, jaké je zdravotní riziko pokračovat v kouření. Pomoc při přestávání s kouřením zahrnovala návody a používání náplastí obsahujících nikotin nebo žvýkačky. Osoby se zvýšeným cholesterolem dostaly leták obsahující návody na nízkotučné a nízkocholesterolové diety připravené dietology a lékaři. Na počátku studie byl používán k léčbě klofibrát, ale jeho použití bylo zastaveno, když byly zjištěny jeho nepříznivé účinky. Po několika dalších letech nebyl v Československu dostupný žádný lék snižující lipidy a v tomto období bylo doporučováno dodržování přísnější diety. Poté se stal dostupným další lék Lipanthyl (fenofibrát) a později byly dostupné statiny, ty byly předepisovány v případě indikace. Byla připravena brožura o hypertenzi, později byla dostupná řada účinných antihypertenzních léků. Obezita byla léčena dietou a zvýšeným zařazováním pravidelné fyzické aktivity do programu vypracovaného ke snižování hmotnosti. Pacienti s diabetem byli na základě vstupního protokolu ze sledování ve studii vyloučeni. Všechny osoby s diabetem identifikovaným během 20letého sledování byly odkázány jako ambulantní pacienti do diabetologických oddělení, ale zůstaly součástí našeho sledování.

### Sledované příhody

V průběhu 20letého sledování byla za aterosklerotická KVO označována onemocnění D410–D414, D427, D430–D438, D440–D444 ve znění MKN-8 (1975–1978) (Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených

zdravotních problémů, ed. WHO, Ženeva) a odpovídajícími kódy ve znění MKN-9 (1979–1993) a MKN-10 (1994–1999). Výskyt KVO byl zaznamenáván do kontrolních dotazníků. V letech 1999–2001 byly zjišťovány informace o přežití mužů, kteří vypadli nebo byli vyřazeni ze studie (zdroje: ambulance, dotazníky zasílané mužům poštou). U zemřelých byly zjišťováno datum a příčina úmrtí (zdroje: matriky, Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky a příbuzní). Údaje o úmrtnosti na aterosklerotická KVO v České republice byly získány v Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky.

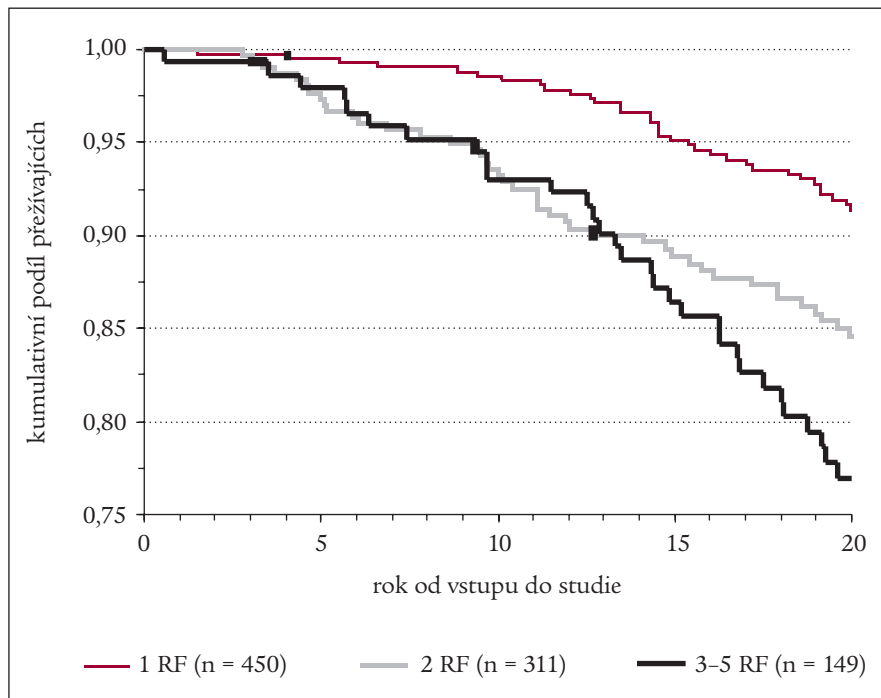
### Statistická analýza

Analýza přežívání byla použita k hodnocení doby do úmrtí na aterosklerotická KVO (funkce přežití byly porovnány Gehanovým–Wilcoxonovým testem) a k modelování vlivu rizikových faktorů na úmrtnost (Coxův regresní model poměrného rizika – hazardu, předpoklad poměrného rizika byl ověřován testováním interakcí mezi vysvětlujícími proměnnými a logaritmem času).

Funkce přežití byly graficky znázorněny Kaplanovými–Meierovými odhady. Procento přežívajících bylo vypočteno pomocí tabulek přežití. Průměrný věk mezi 3 podskupinami (definovanými podle počtu přítomných rizikových faktorů) byl porovnáván testem ANOVA.

Poissonův regresní model byl použit k testování rozdílu mezi trendy úmrtnosti na ICHS v RS a České republice.

Framinghamská riziková funkce obsahuje informaci o věku, systolickém krevním tlaku, celkovém cholesterolu, HDL-cholesterolu, kouření, hypertrofii levé komory a diabetu k odhadu rizika ICHS. ICHS zahrnuje případy anginy pectoris, nestabilní anginy pectoris, infarktu myokardu a náhlých srdečních úmrtí, k nimž došlo v průběhu 10 let [11].



**Obr. 2. Kaplan-Meierovy křivky přežití bez výskytu fatálních KVO podle počtu rizikových faktorů (RF) v RS.**

Protože na počátku naší studie v naší nemocnici nebyl měřen HDL-cholesterol, riziko ICHS bylo odhadováno na základě kontrolního vyšetření. Jelikož HDL-cholesterol byl později měřen, použili jsme k odhadu 10letého rizika informace ze sledování.

Při kontrolním vyšetření nebyl sledován výskyt hypertrofie levé komory, proto riziko bylo odhadováno na základě předpokladu, že hypertrofie levé komory se u mužů nevyskytuje. S ohledem na možnost významné chyby při odhadování rizika při ne-

známé hodnotě HDL-cholesterolu [3] jsme se rozhodli použít k odhadu rizika hodnoty HDL-cholesterolu naměřené v průběhu sledování, a to přestože tabulky odhadu koronárního rizika vypracované Spojenými britskými společnostmi doporučují při neznámé hodnotě HDL-cholesterolu předpokládat, že jeho hodnota je 1 mmol/l [4]. Riziko ICHS bylo odhadováno u všech osob, které měly informace o rizikových faktorech (při kontrolním vyšetření) potřebných k odhadu rizika podle Framinghamské rizikové funkce a měly úplné 10leté sledování (ICHS v průběhu 10 let nebo kontrolní vyšetření v 10. roce sledování nebo později); jestliže bylo k dispozici více takových kontrolních vyšetření, bylo vzato první kontrolní vyšetření splňující tyto podmínky. Přesnost rizikové funkce byla hodnocena Hosmerovým-Le-meshowovým  $\chi^2$  testem dobré shody (kalibrační schopnost) a ROC (Receiver operating characteristic) křivkou (diskriminační schopnost, viz Eng J., ROC analysis: web-based calculator for ROC curves, verze 1.0.2., březen 2004; web: <http://www.rad.jhmi.edu/roc>). Byl aplikován  $\chi^2$  test trendu podílu

**Tab. 1. Výsledky Coxova regresního modelu: počet mužů z RS v každé kategorii (n), odpovídající poměr rizika (HR = hazard rates) úmrtí na aterosklerotická KVO s 95% intervalem spolehlivosti (CI).**

Proměnné	n	HR	95% CI	p-hodnota
Věk [roky]	926	1,1	1,1-1,2	< 0,0001
Vzdělání				
Základní	110	1,0		
Vyučen	274	0,7	0,4-1,3	0,2733
Střední	292	0,6	0,3-1,0	0,0503
Vysokoškolské	250	0,3	0,2-0,6	0,0006
Kouření				
< 15 cigaret denně	396	1,0		
≥ 15 cigaret denně	530	3,0	2,0-4,6	< 0,0001
Krevní tlak †				
< 140/90 [mm Hg]	525	1,0		
140/90-159/94 [mm Hg]	211	1,5	0,9-2,3	0,1250
≥ 160/95 [mm Hg]	190	2,8	1,8-4,3	< 0,0001
Celkový cholesterol				
< 5,2 [mmol/l]	199	1,0		
5,2-6,6 [mmol/l]	412	1,4	0,8-2,5	0,1819
≥ 6,7 [mmol/l]	315	1,8	1,0-3,1	0,0432

† jestliže jedna hodnota (systolický nebo diastolický TK) překročí hranici, pacient náleží do vyšší kategorie (např. pacient s TK 130/92 mm Hg náleží do kategorie 140/90-159/94 mm Hg), TK / průměr dvou měření

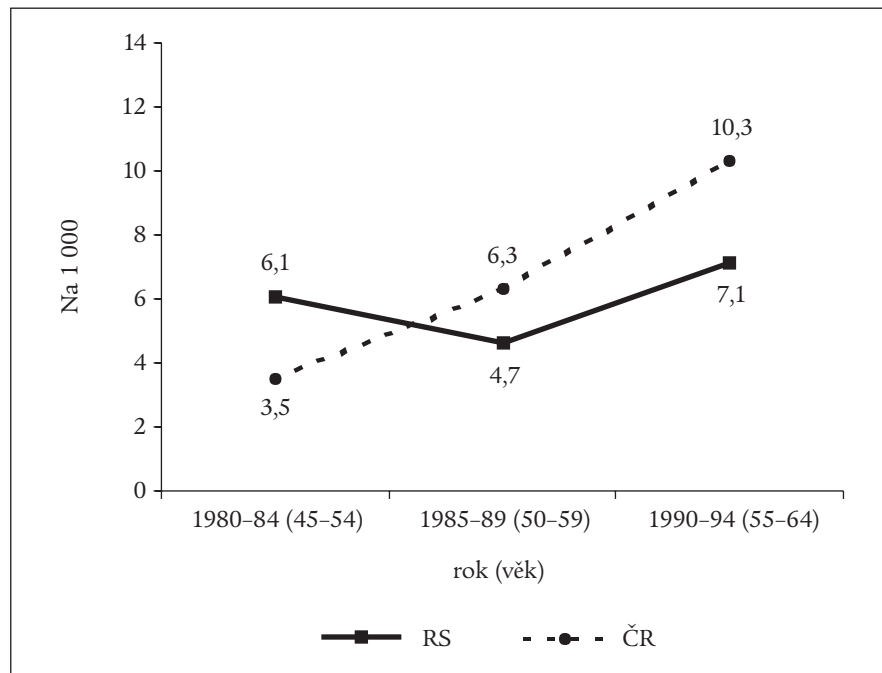


ICHS přes kvintily rizika v NS a RS. Všechny statistické metody [12,13] byly provedeny za pomoci software STATISTICA (StatSoft 1995) a Egret (Cytel Software Corporation 1999).

### Výsledky

Obr. 2 demonstruje Kaplanovy-Meierovy funkce přežití bez výskytu fatálních KVO u osob z RS stratifikovaných podle počtu koronárních rizikových faktorů (RF) přítomných na počátku studie. Přežití se významně ( $p < 0,0001$ ) progresivně snižovalo s počtem rizikových faktorů. Zajímavé je, že se tyto podskupiny osob významně nelišily ( $p = 0,7594$ ) v průměrném věku (průměrný věk osob ze všech podskupin byl 46,2 let). Z 910 mužů při vstupu do studie mělo 22,3 % pozitivní rodinnou anamnézu, 26,0 % bylo obézních, 56,7 % kouřilo, 30,7 % mělo hypertenzi a 33,8 % hypercholesterolemii. Alespoň 2 rizikové faktory mělo na počátku studie 50,5 % mužů. Ve 20. roce od začátku studie osoby s jedním rizikovým faktorem přežívaly bez kardiovaskulárních příhod v 91,1 %, osoby se dvěma rizikovými faktory v 84,2 % a se třemi a více rizikovými faktory v 77,0 %.

Vybrané rizikové srdeční faktory byly zahrnuty do vícenásobného Coxova regresního modelu k analýze přežívání u 926 mužů z RS, u nichž byly příslušné vybrané proměnné známy. Výsledky Coxova regresního modelu, včetně počtu mužů z RS v každé kategorii (n) a odpovídajících poměrů rizika (HR = hazard rates) úmrtí na aterosklerotická KVO s 95% intervaly spolehlivosti (CI), jsou uvedeny v tab. 1. Celkový model byl vysoce statisticky významný ( $p < 0,0001$ ) a byl adjustován na věk. Obezita a rodinná anamnéza nebyly významné, takže konečný Coxův regresní model byl aplikován bez těchto proměnných. Do modelu byly zahrnuty tyto významné proměnné: vzdělání, kouření cigaret, krevní tlak a cholesterol. Silní kuřáci (alespoň



**Obr. 3. Věkově specifická úmrtnost na aterosklerotická KVO (na 1 000 osoboroků) porovnávaná s Českou republikou (na 1 000 osob).**

15 cigaret denně) měli významně vyšší riziko úmrtí na KVO než muži s nižší spotřebou cigaret; muži s hypertenzí (krevní tlak  $\geq 160/90$  mm Hg) měli významně vyšší riziko než muži s krevním tlakem  $< 140/90$  mm Hg. Muži s hypercholesterolemií (cholesterol v plazmě  $\geq 6,7$  mmol/l) měli významně vyšší riziko než muži s hladinou cholesterolu do 5,2 mmol/l. Muži s vysokoškolským vzděláním měli významně nižší riziko než muži se základním vzděláním.

Abychom posoudili, jaký měla vliv modifikace rizikových faktorů, porovnali jsme úmrtnost na aterosklerotická KVO u mužů z RS s úmrtností u osob stejného věku z České republiky. Věkově specifickou úmrtnost na aterosklerotická KVO v RS (na 1 000 osoboroků) a u mužů (na 1 000 osob) z České republiky porovnává obr. 3.

Od roku 1980 do roku 1984 bylo riziko úmrtí na aterosklerotická KVO u mužů z RS ve věku 45-54 let významně ( $p = 0,0132$ ) rozdílné od České republiky. Úmrtnost na aterosklerotická KVO byla významně

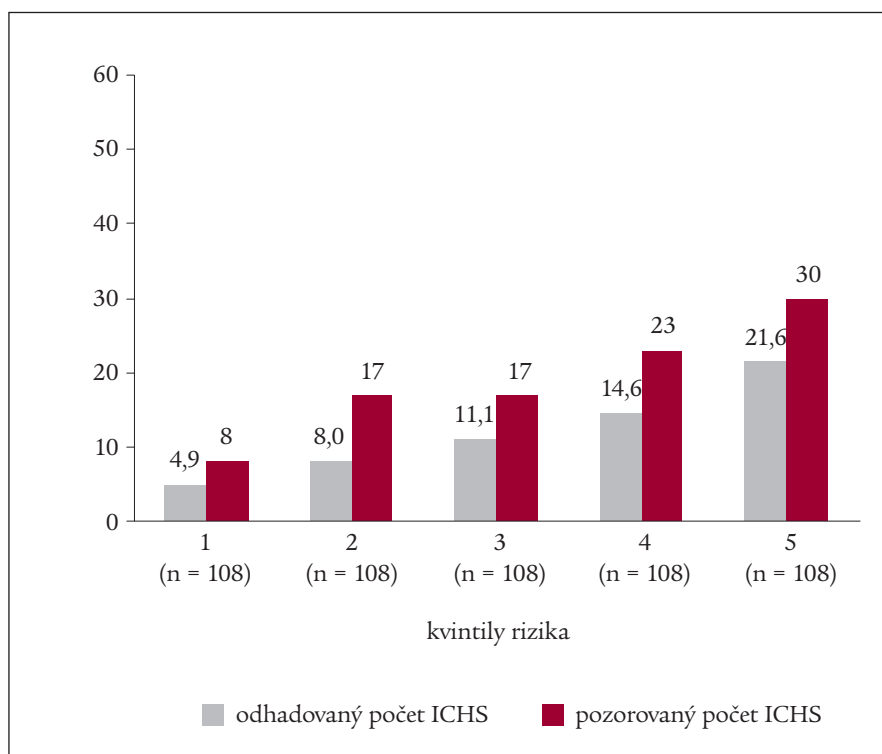
vyšší v RS než v České republice, konkrétně byla 0,61 % (21 na 3 462 osoboroků) v RS versus 0,35 % v České republice. V letech 1985-1989 a 1990-1994 byla úmrtnost na aterosklerotická KVO 0,63 % a 1,03 % v České republice versus 0,47 % (15 na 3 223 osoboroků) a 0,71 % (21 na 2 952 osoboroků) v RS u mužů ve věku 50-59 let a 55-64 let. Ačkoliv míra úmrtnosti v RS byla nižší než v České republice, rozdíl nebyl v těchto obdobích významně rozdílný ( $p = 0,2373$ ,  $p = 0,0893$ ). Celkově, trend úmrtnosti na aterosklerotická KVO v RS nebyl významně odlišný od trendu v České republice ( $p = 0,4459$ ).

Mezi 1 417 muži ve věku 38-53 let při vstupu bylo 1 248 mužů (NS a RS) bez známek KVO, patologických nálezů na EKG křivce, DM nebo jiného závažného onemocnění. Z těchto 1 248 mužů mělo 916 (176 z NS, 740 z RS) dokončené 10leté sledování a všechny informace o rizikových faktorech (tab. 2). 387 mužů z 916 (42,2 %) byli nekuřáci nebo bývalí kuřáci (alespoň jeden rok nekuřáci). V letech 1979-1988 bylo 540 mu-

**Tab. 2. Rizikové faktory KVO.**

Rizikové faktory	Průměr	Směrodatná odchylna	Medián	Minimum	Maximum
<b>Při vstupu do studie<sup>†</sup> (n = 916)</b>					
Věk [roky]	46,1	3,6	46,5	38,0	53,0
Systolický TK [mm Hg]	130,4	17,3	127,5	80,0	210,0
Diastolický TK [mm Hg]	83,4	11,2	82,5	50,0	132,5
Celkový cholesterol [mmol/l]	6,1	1,2	6,0	2,9	12,2
<b>Při kontrolním vyšetření (n = 540)</b>					
Věk [roky]	51,1	3,6	51,0	44,0	62,0
Systolický TK [mm Hg]	133,0	16,9	130,0	90,0	200,0
Diastolický TK [mm Hg]	85,6	10,1	85,0	60,0	115,0
Celkový cholesterol [mmol/l]	5,8	1,0	5,7	3,3	10,1
HDL-cholesterol [mmol/l]	1,4	0,4	1,3	0,4	3,0

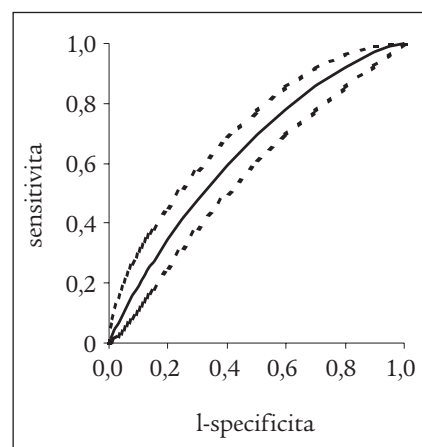
<sup>†</sup> TK – průměr dvou měření, HDL-cholesterol se neměřil



**Obr. 4. Odhadovaný a pozorovaný počet ICHS v desetiletém období.**

žů z 916 bez známek KVO se všemi informacemi o rizikových faktorech potřebných pro odhad rizika a s dokončeným 10letým sledováním. Statistické charakteristiky mužů při kontrolním vyšetření jsou také uvedeny v tab. 2. Všechny 540 mužů bylo bez DM a 271 (50,2 %) bylo faktických nekuřáků. Výskyt hypertrofie levé komory se při výchozím kontrolním vyšetření nesledoval.

Když jsme odhadovali riziko ICHS v 10 letech od kontrolního vyšetření, předpokládali jsme při odhadu rizika, že hypertrofie levé komory není přítomna. V 10 letech sledování byl odhadovaný počet ICHS (60,1) nižší než pozorovaný počet (95) (obr. 4). Framinghamské skóre podhodnotovalo riziko ICHS ve všech kvintilech rizika v naší populaci (v prvním kvintilu bylo průměrné riziko



**Obr. 5. ROC křivka s 95% intervalem spolehlivosti predikce ICHS v desetiletém období.**

ICHS 4,6 %, v druhém 7,4 %, ve třetím 10,2 %, ve čtvrtém 13,5 % a v pátém 20,0 %). Trend podílu ICHS v kvintilech rizika se významně zvyšoval ( $p = 0,0001$ ).

Podle ROC analýzy (obr. 5) klasifikovala Framinghamská riziková funkce muže při výchozím (kontrolním) vyšetření na ty, u nichž se ICHS v následujícím 10letém období rozvine, a na ty, u nichž se nerozvine, s 62,8% přesností (95 % CI: 56,3 %; 69,3 %). ROC křivka je nejbližší k hornímu levému rohu přibližně při 11% hodnotě rizika. Sensitivita Framinghamského rizika s testovacím prahem > 11 % je 60,0 % a specifita 59,3 %.

Závěrem dodejme, že v průběhu 20letého sledování byla u 48 osob provedena revaskularizace (22 PTCA angioplastik a 26 koronárních bypasažových operací). Mezi intervenovanými osobami bylo 19 osob (39,6 % z 48) asymptomatických; tyto osoby byly identifikovány pomocí mapování EKG z povrchu hrudníku (BSPM – Body Surface Potential Mapping). V posledních 5 letech studie bylo BSPM vyšetření provedeno u 175 osob, u některých opakovaně.

### Diskuse

O tom, jaká je přesná role tří hlavních modifikovatelných rizikových faktorů, tedy kouření, hypertenze a vysokého cholesterolu, v predikci výstupů, jsou kontroverzní názory. Podle jednoho názoru KVO se nejběžněji vyskytují u osob s nižší hladinou absolutního rizika, jichž je větší počet spíše než u malého počtu osob s větším rizikem. Naopak jiní tvrdí, že KVO u mužů středního věku může být přisuzováno z větší části třem nejsilnějším rizikovým faktorům a rozdíl vysvětlují zkreslením regrese. Účinnost populačních strategií se stává podhodnocenou opomíjením zkreslení zeslabujícího regresí. Zjevně malé snížení nejdůležitějších rizikových faktorů KVO v celé populaci může vést k podstatnému snížení KVO [23–25]. Důležitost těchto klasických hlavních rizikových faktorů v našem dlouhodobém sledování potvrzují výsledky z jiných populací. Kaplanovy-Meierovy křivky přežití podle počtu rizikových faktorů jsou zcela působivé. Pozoruhodně 50,5 % mužů v naší studii mělo na počátku studie alespoň dva rizikové faktory, přičemž jsme zjistili, že vyšší vzdělání mělo velký významně protektivní vliv na kardiovaskulární úmrtí. Zda tato odlišnost ve vzdělání zastupuje socioekonomické postavení nebo zdravější životní styl, nebylo možné z našich údajů zjistit. Vedle vzdělání byly v naší studii rizikové faktory jako hypertenze, kuřácké ná-

vyky a hypercholesterolemie významně spojeny s úmrtností na KVO.

Socioekonomické nerovnosti v úmrtnosti a nemocnosti byly pozorovány také v jiných zemích [26,27]. V poslední době velké prospektivní studie ukázaly, že zdravá strava, životní styl, nízký cholesterol v krvi a normální krevní tlak společně s absencí kouření je jasně spojeno s nízkým rizikem ICHS. Ve studii Nurses' Health Study byla nejsilnější spojitost zjištěna mezi kouřením a výskytem ICHS u zdravotních sester, které kouřily více než 12 cigaret denně ve srovnání s těmi, které nekouřily. Studie West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) ukázala, že snížení průměrné hladiny cholesterolu v krvi o 20 % na 5,6 mmol/l bylo spojeno s významným snížením koronárních příhod. Velká kohortní studie MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), v níž účastníci byli sledováni 16 let, i studie Chicago Heart Association Detection Project in Industry s 22letým sledováním ukázaly, že průměrná délka života je zjevně delší u osob s nižším rizikem [28–30].

Některé neinvazivní zobrazovací metody jsou považovány za vhodné pro odhalování časných stadií ICHS, ačkoliv randomizovaná data podporující tento přístup chybí. Zjištění subklinické koronární aterosklerózy může umožnit modifikaci agresivních rizikových faktorů včetně např. diety, cvičení, ACE inhibitorů, aspirinu a statinů. Na druhé straně jsou pro odhad rizika obhajovány rovnice určené vícenásobnými rizikovými faktory jako framinghamské rizikové skóre a Procarn rizikové skóre.

Nedávné inovační přístupy hodnotily intervenci z hlediska ochrany „životu bez příhod“ spíše než z hlediska snižování rizika. Výpočty svědčí pro to, že u populace v mírném riziku by se rizikové faktory měly začít modifikovat o 15–20 let dříve než naznačují tradiční algoritmy, aby se docílilo maximálního prospěchu [20].

Ke zjištění časných stadií koronární aterosklerózy je navrhováno používat magnetickou rezonanci (MRI), počítačovou tomografii, vyšetření duplexní sonografie a index kotníku-paže (ischemický index). Užitečné informace pro klinickou a epidemiologickou praxi by mohla poskytnout studie MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) navržená Národními ústavami zdraví v USA [21]. Jednoduchý a nijak drahý neinvazivní test ke zjištění aterosklerózy by mohl mít samozřejmě významný vliv na klinickou praxi a mohl by zlepšit dlouhodobé výsledky.

Ve vybrané kohortě jsme usilovali o zjištění němé ischemie EKG pomocí zátěžového testu. U 175 osob z RS jsme také v posledních 5 letech studie používali mapování EKG z povrchu hrudníku (BSPM). Senzitivita a specifita vyšetření BSPM byla zlepšena zavedením provokačních testů [22]. V naší malé podskupině jsme zjistili, že vyšetření BSPM je spolehlivé, snadno reprodukovatelné a podstatně méně drahé než jiné screeningové metody. Avšak tato metoda se neteší širšímu používání.

V naší dlouhodobé studii nebyla z etických důvodů kontrolní skupina. Proto jsme porovnávali údaje o úmrtnosti na aterosklerotická KVO v naší studii s údaji o úmrtnosti mužů stejného věku a v odpovídajících kalendářních letech z České republiky. V letech 1980–1984 byla úmrtnost u mužů ve věku 45–54 let z naší RS významně vyšší (0,61 %) než u stejně starých mužů z České republiky (0,35 %). V následujících letech 1985–1994 byla věkově specifická úmrtnost u osob v naší RS nižší než u mužů z České republiky a ačkoliv tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti, můžeme předpokládat, že zjevný pokles v riziku blížícího se k normální populaci může odrážet vliv modifikace agresivních rizikových faktorů v čase. Domýšlíme se, že rizikový profil české populace byl obecně níže než v naší RS ze studie

STULONG. Naše modifikace rizikových faktorů u osob z RS mohla být spojována s úměrným poklesem úmrtnosti. Nicméně toto není samozřejmě průkazné, protože opravdová kontrolní skupina chyběla a rozdělení rizikových faktorů nebylo v České republice známo. I když účinnost intervence nebyla jasně prokázána, pravidelná vyšetřování kardiologie mohla mít kladný vliv na muže z RS ve srovnání s obecnou populací. To znamená, že osoby, jimž se dostávalo pravidelné pozornosti, mohou změnit své chování pozitivním způsobem ovlivňujícím jejich zdravotní stav, přestože se hladina klasických rizikových faktorů nezměnila. Nakonec určitá role může být přisouzena i revaskularizaci.

Jsou publikovány směrnice pro prevenci ICHS; Evropská kardiologická společnost doporučuje identifikovat osoby ve vysokém riziku pomocí framinghamské rizikové funkce. Avšak framinghamské rizikové skóre může a nemusí být přesné v populacích, které se liší od těch, z nichž byla původní data získána [14,15]. V naší práci jsme se pokusili odhadnout, jaké je absolutní riziko ICHS během 10 let pomocí framinghamské rizikové funkce věku, systolického krevního tlaku, kouření cigaret, celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, hypertrofie levé komory a DM. Avšak žádný muž neměl DM. Vzhledem k chybějícímu měření HDL-cholesterolu při vstupu do studie jsme použili hodnotu HDL-cholesterolu získanou při kontrolním měření. Na rozdíl od tabulek odhadu koronárního rizika vypracovaných Spojenými britskými společnostmi, Wilson et al [4] nedoporučují při neznámé hodnotě HDL-cholesterolu předpokládat, že jeho hodnota je 1 mmol/l. Nicméně jejich zjištění bylo založeno na průřezové studii a framinghamská rovnice byla považována za zlatý standard. Přesnost tabulek odhadu koronárního rizika Spojených britských společností měla být

analyzována v prospektivní studii. Ve studii STULONG framinghamská riziková funkce neurčovala muže dobře. Celkem 60,1 případů ICHS bylo předpovídáno a 95 se objevilo během 10letého období. Podhodnocení bylo ve všech kvintilech rizika. Diskriminační schopnost framinghamské rizikové funkce byla akceptovatelná (62,8 %).

V naší studii s vyšší incidencí ICHS framinghamská riziková funkce podhodnocovala riziko. Obecně framinghamská riziková funkce nadhodnocuje riziko v populacích s nižším výskytem ICHS. Na rozdíl od naší studie bylo nadhodnocení ICHS příhod framinghamskou rizikovou funkcí pozorováno v glostrupské kohortě v Dánsku, u léčených osob s hypertenzí v 8 západních evropských zemích – v Itálii, Španělsku, Francii, Nizozemí, Spojeném království, Švédsku, Dánsku a Norsku a ve studii INSIGHT. Obdobně se zkoumaly dvě německé kohorty. Německá PROCAM riziková funkce byla navržena k odhadu rizika ICHS evropských mužů, ale jsou důkazy, že dokonce i tato funkce nadhodnocuje absolutní riziko ICHS [16–20].

Naše obtíže při ověřování framinghamské rizikové funkce mohou být ovlivněny dvěma okolnostmi. Za prvé, framinghamská riziková funkce předpokládá, že rizikové faktory použité k odhadu rizika ICHS (tj. rizikové faktory při počátečním vyšetření) zůstávají konstantní v čase. Studie STULONG byla primárně preventivní studie a rizikový profil osob v naší studii se mohl měnit odlišně od obecné populace bez primární prevence. Za druhé, náš odhad rizika mohl být přesnější, kdyby informace o výskytu hypertrofie levé komory byly sledovány při kontrolním vyšetření. Anderson et al [11] odhadovali, že vliv hypertrofie levé komory je značný, avšak s velkou standardní chybou kvůli malé prevalenci hypertrofie levé komory ve fra-

minghamské studii. Navzdory výše uvedeným nedostatkům se zdá, že framinghamská riziková funkce byla schopna identifikovat muže z Prahy ve vysokém riziku s akceptovatelnou 63% diskriminační schopností. Z pohledu na obr. 4 je jasné, že se podíl ICHS zvyšuje se stoupajícím rizikovým skóre.

### Závěr

Referovali jsme o našem dlouhodobém 20letém sledování údajů u středně starých mužů. V náhodném vzorku mužů byla účast ve studii velmi dobrá (59,8 %) ve srovnání s jinými studiemi. V rizikové skupině (RS) potvrdila vícenásobná analýza závažnost vysokého cholesterolu  $\geq 6,7$  mmol/l (HR = 1,8), hypertenze  $\geq 160/95$  mm Hg (HR = 2,8) a kouření (HR = 3,0) na přežití bez výskytu fatálních KVO. Zjistili jsme také, že vysokoškolské vzdělání (HR = 0,3) má vysoce protektivní vliv ve srovnání se základním vzděláním. Naopak vliv rodinné anamnézy nebyl statisticky významný. Úmrtnost na KVO časem poklesla ve srovnání s obecnou populací, což vedlo ke vzniku nevýznamného rozdílu mezi trendy úmrtnosti v RS a České republice. Domníváme se, že modifikace agresivních rizikových faktorů sehrála roli v těchto trendech. Podle designu však skutečná kontrolní skupina chyběla. Ověřovali jsme platnost framinghamské rizikové skóre v NS a RS. Framinghamská riziková funkce významně podhodnocovala 10leté absolutní riziko ICHS ve všech kvintilech rizika. Diskriminační přesnost framinghamské rizikové funkce byla 63 %.

Příprava tohoto článku byla podpořena grantem LN00B107 Ministerstva školství České republiky. Autoři děkují Dr.S.E.Girardovi z Michigan Heart-PC, Ann Arbor, Michigan, U.S.A. za pomoc při přípravě tohoto článku.

Tento článek je překladem v angličtině uveřejněného článku v časopise *Atherosclerosis* 2006; 184: 86–89, a to se sou-



hlasem profesora J. Shepharda, šéfredaktora Evropské redakce tohoto časopisu.

#### Literatura

- Loyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A et al. Lifetime risk developing artery coronary disease. *Lancet* 1999; 353: 89–92.
- Beller GA. Coronary heart disease in the first 30 years of the 21st century: challenges and opportunities. *Circulation* 2001; 103: 2428–2435.
- Wilson S, Johnston A, Robson J et al. Predicting coronary risk in the general population—is it necessary to measure high-density lipoprotein cholesterol? *J Cardiovascular Risk* 2003; 10: 137–141.
- The Joint British Societies Coronary Risk Prediction Charts. *Heart* 1998; 80(Suppl. 2): S1–S29.
- Pedersen TR, Kjeldshus J, Berg K et al. Randomised trial cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
- Stamler J, Lindberg HA, Berkson DM et al. Prevalence and incidence of coronary heart disease in strata of the labor force of a Chicago industrial corporation. *J Chron Dis* 1960; 11: 405–420.
- Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46–51.
- Boudík F, Goldsmith JR, Teichman V et al. Epidemiology of chronic bronchitis in Prague. *Bull Wld Hlth Org* 1970; 41: 711–722.
- Brown MS, Goldstein JL. Editorial: Heart attacks: gone with the century? *Science* 1996; 272: 629.
- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356–362.
- Newman SC. *Biostatistical Methods in Epidemiology*. New York: Wiley 2001.
- Fleming TR, Harrington DP. *Counting process and Survival analysis*. S.Wiley, Chichester, 1991.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–315.
- Thomsen TF, McGee D, Davidsen M et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 817–822.
- Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyses D et al. The Framingham prediction rule is not valid in an European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 1973–1980.
- Hense HW, Schulte H, Lowel H et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24: 937–945.
- Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1903–1911.
- Deanfield JE, Mason RP, Nissen SE et al. A call for early detection and treatment of coronary artery disease: A meeting report. *Clin Cardiol* 2001; 24(Suppl I): I3–I6.
- Guyton JR. Clinical assessment of atherosclerotic lesions. Clinical assessment of atherosclerotic lesions: emerging from angiographic shadows. Editorial. *Circulation* 2002; 106: 1308–1309.
- Boudík F, Anger Z, Aschermann M et al. Dipyridamole body surface potential mapping: noninvasive differentiation of syndrome X from coronary artery disease. *J Electrocardiol* 2002; 35: 181–191.
- Emberson J, Whincup P, Morris R et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 484–491.
- Emberson JR, Whincup PH, Morris RW et al. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. *Eur Heart J* 2003; 24: 1719–1726.
- Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the „only-50%“ myth. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2657–2660.
- Stephens A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J* 2002; 23: 13–25.
- Marmot MG, McDowall ME. Mortality decline and widening social inequalities. *Lancet* 1986; 2: 274–276.
- Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H et al. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle: evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation* 2002; 105: 893–898.
- Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16–22.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999; 282: 2012–2018.

prof. MUDr. František Boudík, DrSc.  
www.vfn.cz  
e-mail:

Redakce Atherosclerosis:  
zasláno 16. 6. 2004, zasláno po revizi  
15. 1. 2005, přijato 1. 2. 2005,  
k dispozici online 15. 11. 2005

Redakce Vnitřní lékařství:  
doručeno 17. 1. 2006