

UNIVERZITA KARLOVA
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav epidemiologie a biostatistiky



Miroslav Špecián

**Epidemiologické metody výzkumu kardiovaskulárních
onemocnění**

*Epidemiological research methods in cardiovascular
diseases*

Bakalářská práce

Praha, srpen 2018

Autor práce: Miroslav Špecián

Studijní program: Veřejná zdravotnictví

Bakalářský studijní obor: Veřejné zdravotnictví

Vedoucí práce: **MUDr. Ondřej Auzký**

Pracoviště vedoucího práce: **kardiologická ordinace**

Předpokládaný termín obhajoby: září 2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracoval/a samostatně a použil/a výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má diplomová/ bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací. Potvrzuji, že tištěná i elektronická verze v Studijním informačním systému UK je totožná.

V Praze dne 2. srpna 2018

Miroslav Špecián

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval všem, kteří mi poskytli to nejcennější, aby mohla vzniknout tato práce – čas.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	6
1. KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ (KVO)	8
1.1 KVO – kvantitativní aspekt (statistika)	12
1.2 KVO – kvalitativní aspekt (popis vybraných onemocnění)	22
1.2.1 Akutní infarkt myokardu (Acute Myocardial Infarction)	22
1.2.2 Selhání srdce (Heart Failure)	25
1.2.3 Ateroskleróza (Atherosclerosis)	28
2. EPIDEMIOLOGICKÉ METODY VÝZKUMU KVO	30
2.1. Epidemiologické metody výzkumu vs. klinická medicína, vztah k EBM	30
2.2. Epidemiologické výzkumné metody KVO - cíle a strategie	33
2.3. Epidemiologické výzkumné metody KVO - jednotlivé designy studií, hierarchie důkazu	37
2.4. Kazuistika a série případů (case report, case series)	44
2.4.1. Kazuistika a série případů obecně	44
2.4.2. Kazuistika a série případů – konkrétní příklad	44
2.5. Průřezová studie (cross sectional study)	46
2.5.1. Průřezová studie obecně	46
2.5.2. Průřezová studie – konkrétní příklad	47
2.6. Studie případů a kontrol (case – control study)	48
2.6.1. Studie případů a kontrol obecně	48
2.6.2. Studie případů a kontrol – konkrétní příklad	50
2.7. Kohortová studie (cohort study)	51
2.7.1. Kohortová studie obecně	51
2.7.2. Kohortová studie – konkrétní příklad	53
2.8. Randomizovaný experiment (randomized trial)	54
2.8.1. Randomizovaný pokus obecně	54
2.8.2. Randomizovaný pokus – konkrétní příklad	57
2.9. Metaanalýza a systematický přehled (systematic review, metaanalysis)	58
2.9.1. Metaanalýza obecně	58
2.9.2. Metaanalýza – konkrétní příklad	59
ZÁVĚR	61
SOUHRN	63
SUMMARY	64
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	65

Úvod

Jako téma své práce jsem si vybral problematiku použití epidemiologických výzkumných metod v oblasti kardiologie.

K volbě tohoto tématu mě přivedla zejména praktická potřeba porozumět z profesních důvodů tomu, jak funguje *evidence based medicine (EBM)* a jak fungují jednotlivé metody zdravotnického výzkumu jako jsou observační studie či randomizovaná dvojitě zaslepená klinická hodnocení.

Protože tato bakalářská práce cílí na praktickou potřebu, pojednává o epidemiologických metodách nikoliv obecně, ale v co možná nejkonkrétnější rovině. Cílem práce bylo vybrat konkrétní obor medicíny a v jeho rámci zhodnotit a na konkrétních případech doložit jednotlivé druhy epidemiologických metod výzkumu.

Jako nejvhodnější jsem si z tohoto hlediska vyhodnotil obor kardiologie/angiologie, protože právě ten se zabývá **současnou nejrozšířenější neinfekční epidemií na světě¹**.

Při zpracování práce jsem vycházel ze 4 následujících bodů:

- i. Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou nejčastější příčinou úmrtí celosvětově² a jde tedy o oblast, která má nezpochybnitelný význam z hlediska ochrany veřejného zdraví a dopadů na zdravotnický systém.
- ii. Ke snížení zátěže populace i zátěže zdravotnického systému v této oblasti mohou přispět tato opatření:
 1. Účinnější prevence KVO.
 2. Účinnější, přesnější a bezpečnější diagnostika KVO.

¹ „Ateroskleróza zůstává stále největší neinfekční epidemií téměř ve všech populacích světa. Její nejčastější komplikace – ischemická choroba srdeční (IČS) a další kardiovaskulární onemocnění (KVO) – zůstávají nejčastější příčinou úmrtí na naší planetě.“ citováno dle: ROSOLOVÁ, H., a kol., Preventivní kardiologie v kostce. Praha: AXONITE, 2013. s. 11

² <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>

3. Účinnější a bezpečnější léčba KVO.

- iii. Za každou z těchto oblastí odpovídá široká skupina institucí a jednotlivců (orgány ochrany veřejného zdraví odpovídají za účinnější prevenci KVO, výrobci zdravotnických prostředků a léčiv odpovídají za dodávku bezpečnějších a účinnějších léčiv a diagnostických a léčebných přístrojů a vybavení, lékaři a zdravotnická zařízení odpovídají za volbu a aplikaci těchto léčiv a diagnostických postupů podle pravidle *lege artis*),
- iv. Žádný z těchto subjektů a žádné z těchto opatření se neobejde bez poznatků epidemiologického výzkumu založeného na pravidlech *evidence based medicine*, protože jako metodika nebyla EBM navzdory občasně kritice dosud nahrazena žádným spolehlivějším postupem.

Z těchto východisek vychází i uspořádání obsahu bakalářské práce, které je následující:

V první kapitole bude vymezen pojem kardiovaskulárních nemocí, bude krátce zhodnocena jejich kvantitativní stránka (tzn. statistické údaje o morbiditě a úmrtnosti) a kvalitativní stránka (popis vybraných kardiovaskulárních diagnóz) – to vše v rozsahu, který umožní při přijatelném rozsahu bakalářské práce poskytnout východisko pro pojednání o jednotlivých epidemiologických studiích popisovaných v druhé kapitole.

V druhé kapitole se pak tato práce zaměří na epidemiologické metody výzkumu nemocí, na hierarchii jednotlivých důkazů v EBM a podle ní pak bude sledovat jednotlivé metody epidemiologického výzkumu. U každé metody bude podán popis uspořádání (designu), zhodnocení výhod a nevýhod metody a příklad konkrétní již publikované studie používající tento design.

1. Kardiovaskulární onemocnění (KVO)

Tato bakalářská práce se zaměřuje na epidemiologické metody výzkumu kardiovaskulárních onemocnění (dále jen KVO) a je tedy nezbytné nejdříve vymezit, jaké nemoci (nosologické jednotky) se do této kategorie řadí.

Možností, jak vymezit kardiovaskulární nemoci, je více. Nabízejí se zejména tyto:

- a) Vymezení prostřednictvím tzv. Mezinárodní klasifikace nemocí a Mezinárodní klasifikace zdravotních výkonů,
- b) Vymezení prostřednictvím specializované způsobilosti lékaře, do jehož kompetence patří diagnostika a léčba, a/nebo
- c) Vymezení prostřednictvím systematiky použité v některé učebnici vnitřního lékařství.

Prvním z uvedených způsobů, jak vymezit kardiovaskulární nemoci, je využití **mezinárodní klasifikace nemocí (MKN/ICD)**. Mezinárodní klasifikace nemocí (International Classification of diseases) je výsledkem činnosti Světové zdravotnické organizace (WHO) a představuje diagnostický standard používaný v epidemiologii, zdravotnickém managementu i klinické praxi. Fakticky se jedná o průběžně aktualizovaný katalog nemocí, který nemoci systematicky třídí a kategorizuje a který je veřejně přístupný na stránkách WHO (<http://www.who.int/classifications/icd/en/>, v angličtině) či na stránkách ÚZIS (<http://www.uzis.cz/cz/mkn/index.html>, v češtině). V současné podobě je MKN v dispozici v podobě tzv. 10 revize a standardně se na ni odkazuje jako na MKN-10 (ICD-10). Dne 18. 6. 2018 byla vydána 11. revize (MKN-11), která je v současné době přístupná odborné veřejnosti a členským státům WHO k přípravě překladů – webová verze dostupná na stránkách umožňuje jen velmi obecné nahlížení³. Ve stávající verzi (MKN 10) jsou kardiovaskulární nemoci zařazeny do kapitoly IX a označovány jako nemoci oběhové soustavy. V podrobnějším členění pak MKN dělí tyto nemoci na následující kategorie (které se pak dále podrobněji člení, ale to je již mimo rozsah této práce):

³ Dostupné zde <http://www.who.int/classifications/icd/en/>, naposledy navštíveno 26.7.2018

ZÁKLADNÍ ODDÍLY:
I00–I02 Akutní revmatická horečka
I05–I09 Chronické revmatické choroby srdeční
I10–I15 Hypertenzní nemoci
I20–I25 Ischemické nemoci srdeční
I26–I28 Kardiopulmonální nemoc a nemoci plicního oběhu
I30–I52 Jiné formy srdečního onemocnění
I60–I69 Cévní nemoci mozku
I70–I79 Nemoci tepen, tepének a vlásečnic
I80–I89 Nemoci žil, mizních cév a mizních uzlin nezařazené jinde
I95–I99 Jiná a neurčená onemocnění oběhové soustavy
POLOŽKY S HVĚZDIČKOU (= KARDIOVASKULÁRNÍ KOMORBIDITY):
I32* Zánět osrdečníku (perikarditida) při nemocech zařazených jinde
I39* Endokarditida a onemocnění srdečních chlopní při nemocech zařazených jinde
I41* Zánět srdečního svalu (myokarditida) při nemocech zařazených jinde
I43* Kardiomyopatie při nemocech zařazených jinde
I52* Jiná onemocnění srdce při nemocech zařazených jinde
I68* Cévní onemocnění mozku při nemocech zařazených jinde
I79* Onemocnění tepen, tepének a vlásečnic při nemocech zařazených jinde
I98* Jiná onemocnění oběhové soustavy při nemocech zařazených jinde

MKN-10 pak obsahuje i negativní vymezení s tím, že do nemocí oběhové soustavy uvedených v kapitole IX nezahrnuje následující:

některé stavy vzniklé v perinatálním období (P00–P96)
některé infekční a parazitární nemoci (A00–B99)
komplikace těhotenství, porodu a šestinedělí (O00–O99)
vrozené vady, deformace a chromozomální abnormality (Q00–Q99)
nemoci endokrinní, výživy a přeměny látek (E00–E90)
poranění, otravy a některé jiné následky vnějších příčin (S00–T98)
novotvary (C00–D48)
příznaky, znaky a abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde (R00–R99)

systemová onemocnění pojivové tkáně (M30–M36)
přechodné mozkové ischemické záchvaty a příbuzné syndromy (G45.–)

Doplňujícím či alternativním postupem by bylo vymezení kardiovaskulárních nemocí prostřednictvím **Mezinárodní klasifikace zdravotních výkonů/International Classification of Health Interventions (MKZV/ICHI)**. Z tohoto pohledu bychom kardiovaskulární nemoci mohli vymežit podle lékařských výkonů, které jsou u těchto nemocí prováděny. Mezinárodní klasifikace zdravotních výkonů je dostupná na stránkách WHO (<http://www.who.int/classifications/ichi/en/>) a jde o další produkt činnosti WHO, který se zaměřuje na členění a mezinárodně srovnatelné kódování zdravotních výkonů (intervencí). V návrhu nejnovější verze obsahuje kapitolu 6 – Výkony na oběhové soustavě (Interventions on the Circulatory System, který vymezuje tyto výkon následovně:

HA – Srdce, síně (Heart, atrium)
HB – Srdce, komory (Heart, ventricle)
HD – Srdeční chlopně (Heart valves)
HF – Endokard, perikard, myokard (Endocardium, Pericardium, Myocardium)
HI – Koronární teply a velké cévy (Coronary arteries and great vessels)
HT – Srdeční funkce, nespecifikované (Functions of heart and cardiovascular system, unspecified)
HZ – Srdce, nespecifikované (Heart, unspecified)
IA – Mozkové cévy (Cerebral vessels)
IB – Cévy hlavy a krku (Vessels of head and neck)
IC – Cévy horních končetin (Vessels of upper limb)
ID – Cévy dutiny hrudní (Vessels of thorax)
IE – Cévy dutiny břišní (Abdominal vessels)
IF – Cévy dolních končetin (Vessels of lower limb)
IT – Funkce cévy (Vessel functions)
IZ – Cévy nespecifikované (Vessels unspecified)

U každé z těchto kategorií je pak další podrobný seznam úkonů, jen jako příklad lze uvést třeba zdravotní výkon spočívající v angiografii nitrolebečních tepen, který by

podle ICHI měl následující kód: *IAA BA BB - Angiography of intracranial arteries*⁴). Jde o jednu z metod, jimiž se prokazuje smrt.

Třetím možným přístupem je **vymezení prostřednictvím lékařského odvětví (oboru)**, který se těmito nemocemi zabývá. Zde je potřeba zamezit zmatku a vymežit obor tak, jak jej vymezují učebnice vnitřního lékařství, do nějž KVO jednoznačně patří. Pokud bychom se naopak pokusili vymežit tento obor tak, jak jej vymezují české právní předpisy upravující způsobilost lékaře k výkonu lékařského povolání v určitém oboru, zjistíme, že tyto právní předpisy jsou jednak zatížené častými legislativními změnami a jednak (což je jejich hlavní vada) trpí poměrně zmatečným, nesystematickým uspořádáním s řadou možných kolizí a překryvů. Velmi rychle bychom tak uvázli na mrtvém bodě právních nuancí mezi odbornou způsobilostí kardiologa, dětského kardiologa, angiologa, cévního chirurga, kardiochirurga, vaskulárního intervenčního radiologa a dalšími možnými obory⁵. Účelem této práce je však zůstat na pevné půdě a vraťme se tedy k definici uvedené v učebnici. Jako příklad by mohla posloužit učebnice praktické kardiologie⁶, která předmět svého oboru vymezuje takto:

Arteriální hypertenze
Srdeční insuficience
Ischemická choroba srdeční a její stabilní formy
Akutní formy ICHS
Šok
Arytmie
Vrozené srdeční vady v dospělosti
Získané chlopenní vady
Infekční endokarditida
Amyloidóza srdce
Cévní mozkové příhody
Onemocnění žil

⁴ <https://mitel.dimi.uniud.it/ichi/#http://id.who.int/entity/ichi/ichi/12660>

⁵ Srov. vyhláška č. 185/2009 Sb. ze dne 17. června 2009, o oborech specializačního vzdělávání lékařů, zubních lékařů a farmaceutů a oborech certifikovaných kurzů

⁶ KÖLBEL, F., a kol., Praktická kardiologie. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2011. 301 s., ISBN 978-80-246-1962-0

Tromboembolická choroba
Cor pulmonale
Synkopa
Choroby aorty a periferních tepen
Kardiomyopatie, myokarditida
Kardiovaskulární systém ve stáří
Srdce a ledviny, ledviny a srdce – kardiorenální a renokardiální syndrom

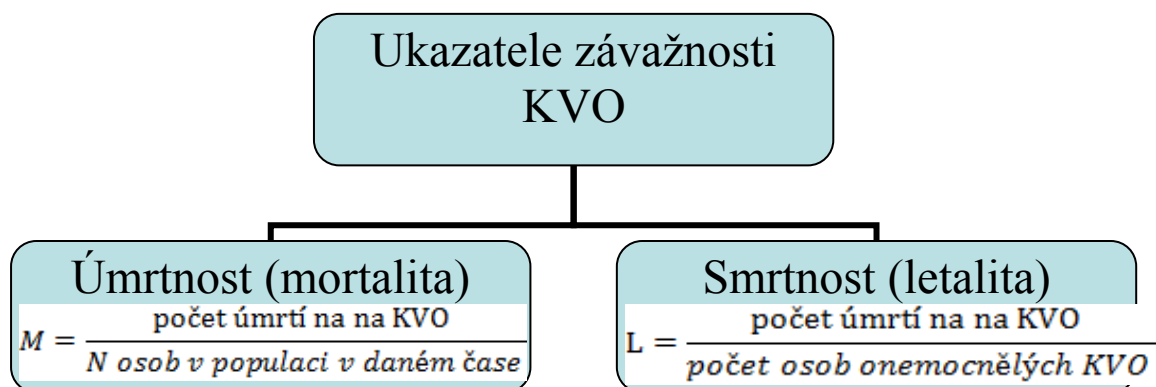
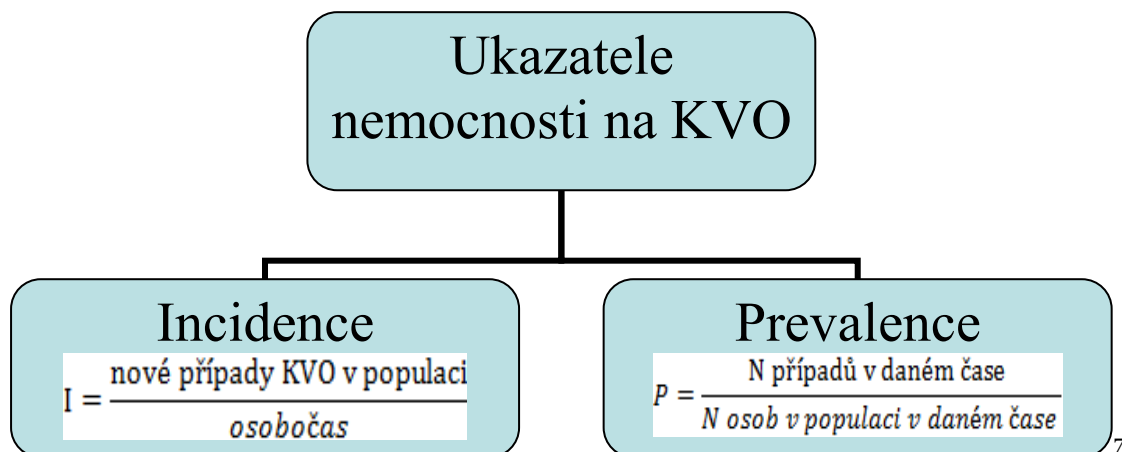
Kombinace výše uvedených pohledů na KVO umožňuje udělat si poměrně vyčerpávající představu o obsahu pojmu kardiovaskulární onemocnění, resp. umožňuje určit ta onemocnění, která do této oblasti patří.

1.1 KVO – kvantitativní aspekt (statistika)

Poté, co jsme vymezili obsah a náplň pojmu kardiovaskulárních onemocnění, můžeme se věnovat jejich číselnému vyjádření.

Epidemiologie se zajímá o zdraví populací a srovnává číselně vyjádřené hodnoty ukazatelů nemocnosti. Pokud budeme na kardiovaskulární onemocnění pohlížet z tohoto kvantitativního úhlu jako na číselnou hodnotu, bude nejdříve na místě vymezit základní ukazatele nemocnosti a úmrtnosti na KVO a dále pak srovnat jejich hodnoty.

První úkol – vymezení ukazatelů nemocnosti a úmrtnosti na KVO – je poměrně jednoduchý. Základní představu o frekvenci a závažnosti KVO si lze učinit na základě následujících ukazatelů zobrazených pro přehlednost grafickou formou (pro zjednodušení nebudeme v tuto chvíli uvažovat další epidemiologické ukazatele jako jsou riziko, attack rate, odds ratio, a ani podmnožiny následujících ukazatelů, jako je např. bodová prevalence apod. – k těmto ukazatelům se v případě potřeby vrátíme v částech věnovaných jednotlivým typům studií, kde to již bude mít význam):



Na problém však narazíme hned v následujícím kroku, kdy bychom chtěli porovnat hodnoty jednotlivých ukazatelů jednak v čase, a jednak v různých zemích a populacích.

Jak jsem již uvedl v úvodu této práce, všechny prameny hovoří o KVO jako o nejrozšířenější neinfekční epidemii současného světa.

Nabízí se tedy samozřejmá hypotéza, že konkrétní číselné údaje (statistiky) podporující toto tvrzení budou k dispozici doslova „na první klinutí“ a že nejběžnější současná metoda získávání poznatků (tedy vyhledání přes internetový vyhledavač) okamžitě nabídne aktuální, přesné, spolehlivé a srovnatelné údaje jednoznačně podporující tvrzení, že KVO skutečně jsou nejrozšířenější neinfekční epidemií.

⁷ Vlastní grafické zpracování na základě: KOLLÁROVÁ, H., a kol., Základy epidemiologické metodologie. Olomouc: Univerzita Palackého, 2014.

Tuto hypotézu jsem se rozhodl otestovat následujícím pokusem - prostřednictvím internetového vyhledávače zjistit a srovnat údaje alespoň o následujících ukazatelích:

- Prevalence KVO v co nejaktuálnějším období v naší zemi
- Prevalence KVO v co nejaktuálnějším období v EU
- Prevalence KVO v co nejaktuálnějším období v USA

Postupoval jsem tak, že jsem si zvolil klíčové pojmy k fulltextovému vyhledávání (jsou uvedeny dále jako názvy pododstavců), které jsem zadal do běžně používaného vyhledávače a po vygenerování výsledků jsem si stanovil dobu 30 minut, po kterou budu „manuálně“ procházet obsah vygenerovaných (vyhledavačem nabídnutých) internetových stránek a z nich zjišťovat hledané ukazatele.

A. Fulltextové vyhledávání termínu „prevalence kardiovaskulárních onemocnění v ČR v roce 2017“

Po zadání uvedeného termínu vygeneroval vyhledavač přibližný počet výsledků 127 000 (0,62 s). Navazujících 30 minut postupného prohlížení vygenerovaných internetových stránek v pořadí, v jakém je vyhledávač zobrazil, mě jako k nejbližšímu výsledku hledaného pojmu vedlo k následujícím zdrojům:

- Aktuální informace Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky ze dne 13. 7. 2012 „**Nemocnost a úmrtnost na ischemické nemoci srdeční v ČR v letech 2003–2010**“⁸, aktualizace 7. 12. 2012“ která uvádí následující údaj: „V roce 2010 bylo v nemocnicích v ČR evidováno u 51 365 osob celkem 75 199 případů hospitalizace pro některou z diagnóz skupiny ICHS.“ Je zřejmé, že jde o údaj poměrně vzdálený zadanému vyhledávanému pojmu (nejde o prevalenci, ale o morbiditu vyjádřenou počtem hospitalizovaných na jednu z více nosologických jednotek KVO (ICHS), a i časově jde o údaj značně vzdálený od požadovaného roku 2017.

⁸ https://www.uzis.cz/system/files/24_12.pdf, navštíveno 12.7.2018

- **Zdravotnická ročenka České republiky 2016⁹**, která uvádí v kapitole s titulem „Zdravotní stav“ následující údaj: „*Nemoci oběhové soustavy představují, s 298,5 tisíce případy hospitalizace v roce 2016, nejčastější příčinu hospitalizace. Pro tato onemocnění bylo zaznamenáno 46,3 tisíce případů pracovní neschopnosti a invalidní důchod pobíralo ke konci roku 38,6 tisíce obyvatel ČR.*“

B. Fulltextové vyhledávání termínu „prevalence of cardiovascular disease EU 2017“

Po zadání uvedeného termínu vygeneroval vyhledávač přibližný počet výsledků. Přibližný počet výsledků: 4 880 000 (0,50 s). Navazujících 30 minut postupného prohlížení vygenerovaných internetových stránek v pořadí, v jakém je vyhledávač zobrazil¹⁰, mě jako k nejbližšímu výsledku hledaného pojmu vedlo k následujícímu zdroji:

- **„European Cardiovascular Disease Statistics 2017¹¹“**, která uvádí následující údaj: „*V roce 2015 žilo v Evropě více než 85 milionů lidí s KVO, přičemž téměř 49 milionů lidí s KVO žilo v EU.*“ Je zřejmé, že jde o údaj o značně bližší zadanému vyhledávanému pojmu (jde o absolutní číslo, z něž by se prevalence KVO v EU v roce 2015 lehce vypočítala, a i časově jde o údaj z roku 2015). Publikace pak uvádí pro zajímavost i vyčíslení ekonomických dopadů: tato míra prevalence stojí EU částku 290 miliard EUR ročně.

C. Fulltextové vyhledávání termínu „prevalence of cardiovascular disease USA 2017“

⁹ <http://www.uzis.cz/publikace/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky-2016>, navštíveno 12.7.2018

¹⁰ Výsledek, který byl nejvíce relevantní, nabídl vyhledávač v tomto případě již na prvním místě, takže celých 30 minut bylo věnováno jen potvrzení toho, že jde skutečně o nejbližší výsledek dohledatelný za těchto daných 30 minut času

¹¹ <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>, navštíveno 12.7.2018

Po zadání uvedeného termínu vygeneroval vyhledavač přibližný počet výsledků
Přibližný počet výsledků: 25 900 000 (0,59 s). Navazujících 30 minut
postupného prohlížení vygenerovaných internetových stránek v pořadí, v jakém
je vyhledávač zobrazil¹², mě jako k nejbližšímu výsledku hledaného pojmu vedlo
k následujícímu zdroji:

- Publikace American Heart Association nazvaná „**Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update**“¹³, která uvádí následující údaj: „*Přibližně 92.1 milionu dospělých Američanů žije s některou z forem kardiovaskulárních onemocnění nebo s důsledky mrtvice.*“ Tento údaj pak doplňuje mj. touto velmi přehlednou a jednoznačnou tabulkou:

Table 13-1. Cardiovascular Diseases

Population Group	Prevalence, 2011–2014: Age ≥20 y	Mortality, 2014: All Ages*	Hospital Discharge, 2010: All Ages	Cost, 2012–2013
Both sexes	92 100 000 (36.6%)	807 775	5 802 000	\$316.1 Billion
Males	44 300 000 (37.4%)	408 747 (50.6%)†	3 021 000	...
Females	47 800 000 (35.9%)	399 028 (49.4%)†	2 781 000	...
NH white males	37.7%	320 859
NH white females	35.1%	316 843
NH black males	46.0%	49 210
NH black females	47.7%	48 573
Hispanic males	31.3%	24 875
Hispanic females	33.3%	21 571
NH Asian males	31.0%	9784‡
NH Asian females	27.0%	9147‡
NH American Indian/Alaska Native	...	4054

14

I když je výše uvedený pokus metodologicky velmi nedokonalý, jeho výsledky by podle mého názoru umožňovaly konstatovat tyto závěry:

- i v oblasti, která je pro obor veřejného zdravotnictví tak významná jako KVO, platí, že dostupná statistická data je třeba hodnotit velmi obezřetně, pokud jde o jejich **aktuálnost** a **srovnatelnost**,

¹² Výsledek, který byl nejvíce relevantní, nabídl vyhledavač i v tomto případě již na prvním místě, takže celých 30 minut bylo věnováno jen potvrzení toho, že jde skutečně o nejbližší výsledek dohledatelný za těchto daných 30 minut času.

¹³ <http://circ.ahajournals.org/content/early/2017/01/25/CIR.000000000000485.long>, navštíveno 12.7.2018

¹⁴ Převzato z Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2017;Jan 25:[Epub ahead of print], dostupné na <http://circ.ahajournals.org/content/early/2017/01/25/CIR.000000000000485.long>

- Máme-li k dispozici prostředky dostupné běžné veřejnosti (tj. 30 minut času, hledaný pojem a běžný internetový vyhledávač), pak dostupnost aktuálních statistických dat ohledně základních parametrů morbidit na KVO je poměrně problematická, není samozřejmá a zejména v České republice data nejsou rychle a účinně dostupná. Data pro EU a USA lze běžným vyhledáním na internetu získat rychleji, jsou aktuálnější a úplnější.

Ve skutečnosti jsem v průběhu přípravy této práce zjistil, že s přibývajícím časem věnovaným vyhledávání statistik na internetu se mi dařilo vyhledávat relevantnější a aktuálnější prameny, a to navíc i rychleji.

Tak, jako při výběru tématu této práce bylo třeba zvolit z mnoha desítek medicínských oborů jeden jediný, bylo vzhledem k rozsahu práce třeba vybrat i z mnoha desítek onemocnění jen několik málo, a těm se věnovat podrobněji.

Metodou volby bylo postupovat úplně stejným způsobem a jestliže kardiologie se jevila jako nejvhodnější proto, že se nejvíce lidí umírá právě na KVO, byl tento postup uplatněn i dále s cílem vybrat ze všech KVO vzorek několika málo, která však mají na svědomí největší počet zemřelých.

Jako podklad pro toto rozhodnutí jsem zvolil srovnání úmrtnosti na KVO podle jednotlivých příčin mezi Českou republikou a Evropskou Unií jako celkem.

Dohledal jsem následující statistické údaje, které jsem se pokusil srovnat a vybrat z nich tři kardiologické diagnózy, které budou nejčastější příčinou úmrtí v obou populacích (ČR i EU 28).

Pokud jde o populaci obyvatel České republiky, údaje jsem našel ve statistice Českého statistického úřadu „Vývoj úmrtnosti v České republice 2006-2016¹⁵“.

¹⁵ <https://www.czso.cz/csu/czso/vyvoj-umrtnosti-v-ceske-republice-2006-2016>

V popisné části se ohledně vývoje úmrtnosti uvádí toto:

„Zemřelí podle příčin smrti

Nejvíce obyvatel ČR umíralo ve zkoumaném období na nemoci oběhové soustavy (téměř jedna polovina) (...) Vzhledem k odlišnému charakteru úmrtnosti podle pohlaví je vhodnější podrobněji analyzovat příčiny smrti v rozlišení na muže a ženy.

(...) Dlouhodobě jsou nejčastější příčinou úmrtí u mužů nemoci oběhové soustavy. Jejich podíl na všech úmrtích mužů ovšem mezi roky 2006 a 2016 poklesl z 45,2 % na 40,6 %, v absolutním vyjádření z 23 810 na 22 257 zemřelých (viz přílohová tabulka 12), i když počty zemřelých kolísaly. Nejvíce se na tomto vývoji při srovnání let 2006 a 2016 podílel pokles počtu úmrtí na cévní nemoci mozku z 5 538 na 3 707, akutní infarkt myokardu z 3 781 na 2 608 a na aterosklerózu z 2 700 na 705. V opačném směru se zvýšil počet úmrtí na selhání srdce z 1 292 na 2 095.(...).^{16cc}

Výše uvedený text odkazuje na tabulku č. 12 a 13, které uvádějí skutečné počty zemřelých na jednotlivé KVO, nicméně z důvodů srovnatelnosti s navazující statistikou Eurostatu je vhodnější uvést spíše tabulky č. 15 a 16, které uvádějí standardizované míry úmrtnosti mužů a žen podle jednotlivých KVO:

Tab. 14 Standardizované¹⁾ míry úmrtnosti mužů podle vybraných příčin smrti v letech 2006–2016 (na 100 000 obyvatel)

Základní příčina smrti (kód dle MKN-10)	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Celkem	1 846,9	1 788,0	1 758,5	1 752,3	1 711,3	1 682,1	1 658,8	1 647,3	1 568,5	1 607,0	1 533,9
Novotvary (C00-D48)	468,5	453,6	447,2	441,8	438,1	412,9	403,8	394,2	390,4	381,4	378,3
Zhubný novotvar tlustého střeva (C18)	44,9	38,9	39,0	38,9	37,1	33,5	33,3	33,3	30,4	30,9	30,7
Zhubný novotvar průdušky a plic (C34)	112,7	108,1	103,3	102,8	101,1	98,6	94,6	90,0	85,3	83,5	81,8
Zhubný novotvar prostaty (C61)	53,4	48,6	48,4	48,0	47,2	45,0	44,8	44,7	47,4	40,6	41,6
Nemoci endokrinní, výživy a přeměny látek (E00-E89)	22,3	39,5	32,4	31,1	29,5	37,0	37,5	59,0	55,1	60,1	59,1
Diabetes mellitus (E10-E14)	21,4	36,8	28,9	28,3	26,7	31,4	30,8	51,3	47,9	51,5	50,3
Nemoci oběhové soustavy (I00-I99)	965,2	923,9	899,5	897,2	877,2	850,2	833,0	798,3	734,6	747,8	691,2
Ischemické nemoci srdeční (I20-I25)	444,7	485,1	468,8	445,7	437,5	456,8	445,3	453,8	414,4	415,4	370,6
Akutní infarkt myokardu (I21)	128,0	120,6	121,8	115,3	110,5	113,6	104,3	101,1	85,3	76,1	69,3
Selhání srdce (I50)	49,1	27,6	34,0	32,3	27,8	69,8	70,6	48,8	47,4	57,2	66,1
Cévní nemoci mozku (I60-I69)	241,2	195,6	185,8	193,3	170,0	158,1	157,2	148,7	131,4	127,9	116,7
Ateroskleróza (I70)	123,7	93,0	91,6	100,6	117,0	56,1	52,9	31,1	22,7	24,1	22,2
Nemoci dýchací soustavy (J00-J99)	120,2	116,6	115,7	122,4	114,6	109,9	104,4	120,3	108,7	123,6	116,3
Nemoci trávicí soustavy (K00-K93)	73,0	72,5	69,6	70,2	65,9	63,9	60,5	63,6	60,8	62,1	59,8
Vnější příčiny nemocnosti a úmrtnosti (V01-V99)	101,7	100,6	101,9	100,7	98,1	96,9	94,6	90,4	91,7	91,9	85,0
Dopravní nehody (V01-V99)	16,6	18,4	16,9	14,9	13,6	12,7	12,3	11,8	11,7	12,5	10,6
Sebevraždy (X60-X84)	24,9	24,4	24,1	25,5	25,6	27,0	28,3	26,7	24,5	22,9	21,7
Ostatní	96,0	81,4	92,2	88,9	87,9	111,2	124,9	121,5	127,3	140,1	144,2

1) Pro standardizaci byl použit nový standard evropské populace, vydaný Eurostatem v roce 2013 (zdroj: <http://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-manuals-and-guidelines/-/KS-RA-13-028>).

¹⁶ Viz část 3: Zemřelí podle příčin smrti, převzato doslovně z <https://www.czso.cz/csu/czso/vyvoj-umrtnosti-v-ceske-republice-2006-2016>

Tab. 15 Standardizované¹⁾ míry úmrtnosti žen podle vybraných příčin smrti v letech 2006–2016 (na 100 000 obyvatel)

Základní příčina smrti (kód dle MKN-10)	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Celkem	1 198,9	1 178,6	1 148,8	1 155,2	1 112,8	1 090,9	1 089,3	1 074,9	1 009,9	1 052,6	981,7
Novotvary (C00-D48)	264,6	252,9	248,8	244,8	240,6	236,0	235,5	227,0	225,0	221,3	219,3
Zhoubný novotvar tlustého střeva (C18)	22,9	21,4	20,4	20,0	19,6	18,5	18,1	17,3	16,5	16,4	15,8
Zhoubný novotvar průdušky a plic (C34)	29,5	28,5	29,2	28,3	29,7	31,5	32,1	30,4	29,6	29,6	29,6
Zhoubný novotvar prsu (C50)	40,2	34,7	32,9	32,2	32,5	33,1	31,4	31,8	29,1	29,0	30,1
Nemoci endokrinní, výživy a přeměny látek (E00-E90)	19,1	33,2	26,9	25,2	25,7	32,1	29,1	46,7	44,0	47,2	46,9
Diabetes mellitus (E10-E14)	18,3	30,9	23,7	22,4	22,6	26,7	23,7	40,2	36,8	38,1	38,2
Nemoci oběhové soustavy (I00-I99)	702,7	690,6	669,3	682,4	648,4	615,7	609,9	577,7	526,6	541,0	482,8
Ischemické nemoci srdeční (I20-I25)	287,0	333,7	320,9	314,4	289,1	302,7	299,7	302,1	274,6	276,0	229,9
Akutní infarkt myokardu (I21)	69,7	64,3	64,1	64,1	57,0	58,2	56,4	52,8	44,0	39,0	35,6
Selhání srdce (I50)	32,9	17,2	21,3	23,1	20,6	46,8	51,1	35,3	32,3	39,8	46,9
Cévní nemoci mozku (I60-I69)	203,3	165,8	164,1	166,1	153,5	138,2	131,0	123,8	109,8	109,6	95,8
Ateroskleróza (I70)	96,5	74,3	70,5	80,9	87,0	45,2	43,2	23,4	19,7	20,5	17,8
Nemoci dýchací soustavy (J00-J99)	63,7	60,9	59,1	63,4	59,1	51,3	53,7	58,9	52,2	63,9	58,4
Nemoci trávicí soustavy (K00-K93)	43,9	42,5	41,8	42,5	39,8	39,0	39,1	38,2	36,3	37,7	35,5
Vnější příčiny nemocnosti a úmrtnosti (V01-Y98)	39,0	41,2	40,0	36,1	37,1	37,2	35,2	34,1	35,5	36,4	34,3
Dopravní nehody (V01-Y99)	4,9	5,7	5,6	5,1	3,7	4,1	3,6	3,2	3,5	3,3	3,3
Sebevraždy (X80-X84)	5,0	4,4	4,8	4,4	4,8	4,7	5,1	5,2	5,5	4,7	4,7
Ostatní	65,9	57,3	62,8	60,8	62,2	79,5	86,7	92,4	90,3	105,2	104,5

¹⁾ Pro standardizaci byl použit nový standard evropské populace, vydáný Eurostatem v roce 2013 (zdroj: <http://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-manuals-and-guidelines/-/KS-RA-13-028>).

Pokud jde o údaje populace obyvatel celé Evropské Unie (EU-28), vycházel jsem z obdobné statistiky Eurostatu označené „*Cardiovascular diseases statistics*”¹⁷.

Tato statistika Eurostatu k úmrtím na kardiovaskulární onemocnění uvádí tento textový popis:

*„Detailnější analýza příčin smrti na nemoci oběhového systému je uvedena v tabulce 2: standardizované míry úmrtnosti u mužů v roce 2014 byly vyšší než ty u žen u každé ze šesti uvedených příčin smrti. Rozdíly mezi pohlavími byly nejvíce zřetelné u ischemických srdečních onemocnění (kódy I20-I25) kde standardizované míry úmrtnosti u mužů v EU-28 byl 1,8 x vyšší než u žen; rozdíly mezi pohlavími byly méně patrné u jiných srdečních onemocnění (kódy I30-I51), cerebrovaskulárních onemocnění (kódy I60-I69) a jiných onemocnění oběhového systému (zbývající kódy I00-I99, neuvedené jinde).
(....)*

Standardizované míry úmrtnosti na cerebrovaskulární onemocnění v Bulharsku byly téměř osmkrát vyšší než ve Francii.¹⁸ “

Dále pak statistika nabízí tuto tabulku označenou jako „*Standardised death rates – diseases of the circulatory system, residents, 2014 (per 100 000 male female inhabitants)*”¹⁹:

¹⁷ Převzato doslovně z http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics#Deaths_from_cardiovascular_diseases

¹⁸ http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/images/0/0c/Standardised_death_rates_%E2%80%94_diseases_of_the_circulatory_system%2C_residents%2C_2014_%28per_100_000_male_female_inhabitants%29_HLTH17.png

¹⁹ Volně dostupné zde: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Standardised_death_rates_%E2%80%94_diseases_of_the_circulatory_system_residents_2014_\(per_100_000_male_female_inhabitants\)_HLTH17.png#file](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Standardised_death_rates_%E2%80%94_diseases_of_the_circulatory_system_residents_2014_(per_100_000_male_female_inhabitants)_HLTH17.png#file)

	of which:											
	Ischaemic heart diseases		Acute myocardial infarction including subsequent myocardial infarction		Other ischaemic heart diseases		Other heart diseases		Cerebrovascular diseases		Other diseases of the circulatory system	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
EU-28	170.8	93.8	66.2	31.8	104.7	62.0	103.9	78.0	93.2	78.9	76.9	67.7
Belgium	107.7	47.9	59.7	28.5	48.1	19.4	127.0	102.5	68.5	58.7	37.8	29.2
Bulgaria	250.2	153.2	108.4	49.0	141.8	104.2	471.2	346.6	405.7	314.2	206.9	162.9
Czech Republic	415.2	274.9	88.4	45.3	326.8	229.6	93.6	63.2	131.7	109.9	95.9	79.3
Denmark	114.0	56.3	47.2	22.4	66.8	34.0	81.7	49.4	77.0	63.4	51.8	37.3
Germany	200.7	103.9	82.8	40.0	117.8	63.9	125.6	101.6	69.0	60.5	83.5	80.5
Estonia	423.1	229.2	65.3	24.3	357.8	204.9	105.2	56.2	95.2	68.2	286.4	226.3
Ireland	199.9	105.3	84.7	49.2	115.2	56.0	66.7	53.9	66.8	64.5	36.8	34.6
Greece	142.5	69.0	77.3	32.2	65.1	36.8	110.5	111.9	116.3	119.5	53.1	40.0
Spain	100.3	44.3	48.5	21.6	51.8	22.7	81.8	67.1	63.6	52.1	46.9	43.1
France	76.4	30.9	32.6	14.0	43.7	16.9	91.0	60.1	51.8	41.3	41.2	30.7
Croatia	370.8	260.5	135.5	60.2	235.3	200.3	104.9	75.7	217.6	177.0	90.2	88.4
Italy	135.7	73.0	51.2	24.6	84.6	48.3	83.4	61.1	88.0	74.0	66.7	57.7
Cyprus	158.8	68.9	70.1	32.8	88.7	36.1	106.7	108.1	64.3	74.3	67.5	60.6
Latvia	614.0	349.5	90.7	42.2	523.3	307.3	110.8	54.5	306.9	244.9	111.8	80.2
Lithuania	747.5	462.6	62.9	27.5	684.5	435.2	43.5	15.6	227.9	185.7	70.4	42.3
Luxembourg	124.6	47.9	54.8	23.3	69.7	24.5	138.7	102.3	57.5	55.2	43.3	42.3
Hungary	487.3	327.5	95.0	47.1	392.3	280.5	99.4	58.2	174.9	130.1	159.8	138.2
Malta	252.1	167.1	138.0	91.4	114.1	75.7	56.6	55.7	87.7	80.1	37.7	23.6
Netherlands	89.8	43.3	50.0	27.5	39.9	15.8	126.6	94.3	68.7	64.4	41.9	29.5
Austria	239.9	137.5	81.5	37.7	158.4	99.8	101.8	84.8	65.1	58.0	86.0	82.5
Poland	181.3	93.6	63.7	27.7	117.7	65.8	239.4	149.9	119.2	93.6	194.1	154.7
Portugal	97.2	49.0	59.8	29.9	37.4	19.2	83.0	69.3	127.0	99.1	54.4	46.2
Romania	388.9	268.5	156.5	83.4	232.4	185.1	68.7	43.2	313.4	254.0	320.8	277.2
Slovenia	149.3	70.3	74.6	33.5	74.7	36.9	151.5	152.5	123.4	97.8	81.1	81.3
Slovakia	475.7	331.0	83.0	33.4	392.7	297.5	68.5	42.9	173.8	125.1	74.4	60.9
Finland	285.9	141.3	95.6	48.9	190.3	92.4	46.6	28.5	93.4	78.2	63.4	51.9
Sweden	181.1	94.0	82.2	42.0	98.9	52.1	105.8	76.6	75.5	62.1	54.9	46.0
United Kingdom	169.0	79.4	63.7	31.5	105.3	47.9	43.5	35.5	70.7	64.3	44.5	36.1
Liechtenstein	109.9	47.5	18.9	6	91.0	41.5	169.4	94.2	46.9	39.1	72.6	57.9
Norway	131.7	68.5	81.3	42.9	50.4	25.6	96.5	70.7	68.7	58.4	38.2	27.6
Switzerland	139.4	69.5	42.8	18.8	96.7	50.7	88.2	62.7	47.7	44.3	67.0	59.0
Serbia	197.1	129.0	102.2	54.4	94.9	74.5	435.5	381.7	210.4	189.0	162.3	164.6
Turkey	255.0	156.2	176.8	111.6	78.2	44.6	115.3	101.6	138.3	125.3	85.0	87.9

Source: Eurostat (online data code: hlth_cd_asdr2)

Ze srovnání výše uvedených tabulek je zřejmé, že není použit jednotný styl ani jednotná klasifikace a abychom mohli porovnat čísla z uvedených statistik, bude třeba je nejdříve převést do pokud možno jednotného formátu.

Po převedení výše uvedených tabulek do srovnatelné podoby dostaneme následující 4 tabulky:

Příčina úmrtí - muži EU (na 100 000 obyv.)	2016	Z toho
Ischemické srdeční nemoci	415,2	
<i>z toho AIM</i>		88,4
<i>z toho jiné ICHS</i>		326,8
jiné srdeční nemoci	93,6	
Cerebrovaskulární nemoci	131,7	
jiné nemoci oběhového systému	95,6	

Příčina úmrtí - ženy EU (na 100 000 obyv.)	2016	Z toho
Ischemické srdeční nemoci	274,9	
<i>z toho AIM</i>		45,3
<i>z toho jiné ICHS</i>		229,6
jiné srdeční nemoci	63,2	
Cerebrovaskulární nemoci	109,9	

jiné nemoci oběhového systému	79,3	
-------------------------------	------	--

Příčina úmrtí - muži ČR (na 100 000 obyv.)	2016	Z toho
Nemoci oběhové soustavy (I00-I99)	734,6	
Ischemické nemoci srdeční (I20-I25)	414,4	
Akutní infarkt myokardu (I21)		85,3
Selhání srdce (I50)	47,4	
Cévní nemoci mozku (I60-I69)	131,4	
Ateroskleróza (I70)	22,7	
Jiné nemoci oběhového systému	118,7	

Příčina úmrtí - ženy ČR (na 100 000 obyv.)	2016	Z toho
Nemoci oběhové soustavy (I00-I99)	526,6	
Ischemické nemoci srdeční (I20-I25)	274,6	
Akutní infarkt myokardu (I21)		44,0
Selhání srdce (I50)	32,3	
Cévní nemoci mozku (I60-I69)	109,8	
Ateroskleróza (I70)	19,7	
Jiné nemoci oběhového systému	90,1	

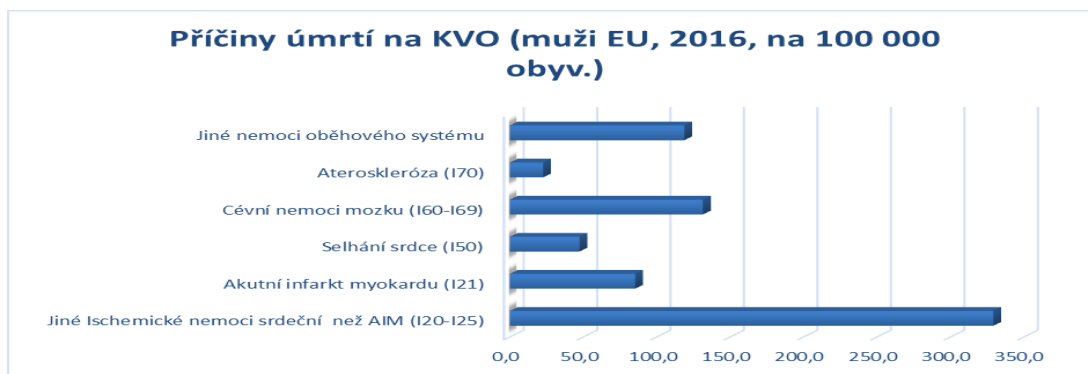
Z výše uvedeného je zřejmé, že ani převedení do srovnatelné podoby nedosáhlo uniformních výsledků protože

- statistiky nemají zcela uniformní podobu (a vznikl by tedy problém srovnatelnosti), a zároveň
- nejsou dostatečně specifické (někdy uvádí velmi konkrétní diagnózu, jako např. *akutní infarkt myokardu*, a jindy zůstávají ve velmi obecné rovině, jako např. u kategorie „*jiné nemoci oběhového systému*“).

K volbě 3 klíčových kardiovaskulárních onemocnění jsem tedy nakonec přistoupil tak, že jsem do grafu zobrazil údaje týkající se jen jedné úzké populace (mužů v České republice v r. 2016) a z ní se rozhodl vybrat ta onemocnění, která nejlépe vyhovují těmto 2 znakům:

- co nejvyšší četnost úmrtí
- co nejvyšší specifičnost (konkrétnost) daného onemocnění.

Graf zachycující úmrtí u mužů je tento:



Z tohoto grafu je pak zřejmé, že k vybraným třem kardiovaskulárním onemocněním budou patřit tato:

- a) akutní infarkt myokardu
- b) selhání srdce
- c) ateroskleróza.

1.2 KVO – kvalitativní aspekt (popis vybraných onemocnění)

Jak již bylo uvedeno, cíle této práce jsou praktické a k jednomu z cílů patřilo i získat základní představu o tom, jak na vybraná onemocnění bude pohlížet klinická medicína (coby protipól epidemiologického pohledu). Z výše popsaných důvodů se následující část zaměří na charakteristiku 3 vybraných kardiovaskulárních onemocnění, které jsou častou příčinou úmrtí mužů v České republice. Těmito onemocněními jsou akutní infarkt myokardu, selhání srdce a ateroskleróza. Charakteristika těchto onemocnění bude sledovat osu: patofyziologie → klinický obraz nemoci → diagnostika nemoci → léčba nemoci → komplikace nemoci → prognóza.

1.2.1 Akutní infarkt myokardu (Acute Myocardial Infarction)

Akutní infarkt myokardu (AMI) patří (spolu s náhlou srdeční smrtí a nestabilní anginou pectoris) mezi tzv. nestabilní formy ischemické choroby srdeční, někdy souhrnně označované jako tzv. akutní koronární syndrom.

Pokud jde o **patofyziologii AMI**, ta se popisuje tak, že nejdříve dojde k uzávěru věnčité tepny²⁰. Ten bývá v 90% případů²¹ způsoben nestabilním aterosklerotickým plátem s následnou tvorbou trombu, a vidíme zde tedy úzkou souvislost AIM s aterosklerózou, které se budeme věnovat dále. Okluze koronární tepny se přerušuje zásobovací cesta, po které putují k myocytům srdečního svalu zejména molekuly kyslíku, ale i jiné nezbytné chemické látky. Tkáň srdečního svalu pak nemá dostatek energie (ATP) pro kontrakci, přestane se smršťovat (systolická dysfunkce) a začne postupně odumírat (nekróza). Důležitý je čas – do 2 hodin po objevení příznaků je nekróza ještě minimální, do 6 hodin ještě bude mít smysl provést revaskularizaci²², později je již vše jen horší). Z nekrotické tkáně se do krve vyplaví látky, které lze následně použít jako biochemické markery AIM (např. myokardiální troponin). Pokud nemocný AIM přežije, pak se nekrotická tkáň jeho myokardu hojí vazivovou jizvou, která má negativní morfologické i funkční účinky na myokard.

Pokud jde o **klinický obraz AIM**, pak pacient bude v anamnéze udávat ostrou svíravou či pálivou bolest, která se šíří směrem k dlaňové části levé horní končetiny, mezi lopatky anebo do krku (*stenokardie*). Tato stenokardie bude trvat nejméně 15-20 minut. K dalším symptomům bude patřit dušnost, pocení, pocit slabosti a případně až ztráta vědomí (synkopa). Udává se, že u 10% nemocných²³ je klinický obraz nezřetelný a pacient má jen mírné potíže – pak jde o asymptomatický srdeční infarkt.

Diagnostika AIM se provádí na základě anamnézy, která se potvrdí navazujícími vyšetřeními. K diagnostickým metodám patří zejména biochemický průkaz nekrózy myokardu, spočívající v průkazu koncentrace *troponinu TnT/TnI v séru*. Provádí se rovněž *elektrokardiografie* a v EKG záznamu se pozorují hlavně změny (elevace či deprese) v úseku ST a dále v úseku T (negativní vlny). Tyto změny jsou

²⁰ V publikaci Bulava, A: Kardiologie pro nelékařské zdravotnické obory, Praha:Grada Publishing 2017, se na str. 98 uvádí pouze uzavření, nikoliv zúžení. Naopak v knize Navrátil, L.: Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory Praha: Grada Publishing a.s. 2017, se na str. 120 uvádí „náhle vzniklá okluze nebo těsné zúžení“. Publikace Kolbel, F.: Praktická kardiologie, Praha: Nakladatelství Karolinum, 2011, rozlišuje mezi Q-infarktem myokardu (způsobeným úplným uzávěrem) a non-Q infarktem, způsobeným neúplným nebo jen krátce trvajícím uzávěrem.

²¹ Dle BULAVA, A., Kardiologie pro nelékařské zdravotnické obory, Praha: Grada Publishing, 2017 s. 98

²² BULAVA, A., Kardiologie pro nelékařské zdravotnické obory, Praha: Grada Publishing, 2017, s. 101

²³ KÖLBEL, F., a kol., Praktická kardiologie. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2011, s. 91

však patrné jen v prvních hodinách a navíc ani nemusí být přítomny (pokud např. není přítomna elevace ST vlny, hovoříme o tzv. NSTEMI infarktu). Ze zobrazovacích metod lze použít například *echokardiografii*, která může odhalit zejména komplikace AIM, například různé druhy ruptur. Zmínit lze i zobrazení trombu a postižení tepen při *koronární angiografii*.

Léčba AIM začíná již v přednemocniční fázi. Nezbytné je rychlé přivolání RZS (čím dříve, tím lépe pro pacienta) a následné podání kyseliny acetylsalicylové, tzn. aspirinu, (antitrombotická léčba, která inhibuje tvorbu trombu a zároveň tlumí zánětlivou reakci). Aspirin by měl být podán v dávce do 200-400 (někdy se udává 500 mg²⁴ p. o. jako počáteční bolus). Dále jen vhodné podání heparinu (antikoagulační léčba). Další intervencí může být oxygenoterapie. V navazující nemocniční léčbě se zpravidla cílí k co nejrychlejšímu zprůchodnění věnčité tepny (reperfuzní terapie). Ta jediná může účinně omezit velikost nekrotické tkáně. Reperfuzní léčba medikamentozní se již spíše opouští²⁵ a spíše se směřuje k primární perkutánní koronární intervenci (angioplastice), která je metodou volby. Postup je takový, že z třísla (po kanylaci *arteria femoralis*) anebo z ruky (po kanylaci *arteria radialis*) se zavede směrem k srdci katetr, který pronikne až do ústí věnčité tepny. Zavedení katetru může být diagnostické (a pak se z něj provede nástřik kontrastní látky, což následně vede k nálezu okluze věnčité tepny) anebo terapeutické (a pak se provede tzv. PCI – perkutánní koronární intervence). Podle akutnosti provedení dělíme PCI, která navazuje na diagnostickou koronarografii, a na direktní perkutánní koronární intervenci (DPCI), která směřuje k okamžité reperfuzi zasažené tkáně. Pro tento postup (tj. PCI) se lze setkat i se synonymickým termínem angioplastika²⁶. PCI bude mít formu buď prosté balonkové dilatace okludovaného místa, anebo se do okludovaného místa zavede stent. V současné době může jít o stent s postupným uvolňováním léčiva (*DES – drug eluting stent*) anebo o biodegradabilní stent. Po 12 hodinách již není PCI indikována. Po neúspěšné PCI (anebo i v jiných případech – například pokud nebylo PCI možné provést) může léčba spočívat in v chirurgickém přemostění okludovaného místa (tzv. *akutní aortokoronární bypass*).

²⁴ KÖLBEL, F., a kol., Praktická kardiologie. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2011, s. 95

²⁵ Důvodem je dobrá dostupnost kardiocenter v ČR

²⁶ Viz např. heslo angioplastika v Vokurka, a kol.: Velký lékařský slovník, Praha: Maxdorf, 8. Vydání, 2007

Prognóza AIM je poměrně dobrá u nemocných přijatých do nemocnice – jejich mortalita činí 20%²⁷.

Ke **komplikacím AIM** patří zejména akutní srdeční selhání (jehož nejtěžší formou je kardiogenní šok s až 50% mortalitou) a dále arytmie (které mohou vést až k fibrilaci komor).

1.2.2 Selhání srdce (Heart Failure)

Selhání srdce již bylo uvedeno jako komplikace AIM výše. Jde o patologický stav, kdy srdce selhává jako pumpa, nedokáže pohánět krevní oběh a zásobovat tkáň krví. Základní dělení je na systolické a diastolické selhání²⁸. Rozlišujeme chronické selhávání srdce (městnavé, případně zpětné selhání) a akutní selhání srdce (kardiogenní šok, dopředné selhání). U kardiogenního šoku se jedná o náhlý, život ohrožující stav. Dále pak rozlišujeme pravostranné, levostranné a oboustranné selhávání srdce²⁹. Tato dělení lze pak dále kombinovat pro přesný popis konkrétního subtypu srdečního selhání.

Z hlediska **patofyziologie** je srdeční selhání poměrně složitým a komplexním jevem. Výše jsme popsali srdeční selhání jako stav, kdy srdce není schopno čerpat krev do velkého (systémového) oběhu a zásobovat tkáň. Srdce samo jako pumpa pohání ve skutečnosti 2 oběhy – velký a malý, a u každého z těchto oběhů krev do srdce přitéká anebo naopak je ze srdce vypuzována. Již jen z tohoto hlediska je zřejmé, že skutečná klinická kardiologie musí velmi dobře zmapovat každou z těchto dílčích situací a musí velmi podrobně znát mechanismus dysfunkce srdce v těchto situacích:

- Při nasávání krve do pravé síně (a tedy včetně dějů, které v důsledku toho nastanou v žilách před PS)

²⁷ KÖLBEL, F., a kol., Praktická kardiologie. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2011, s. 100

²⁸ NAVRÁTIL, L., a kol., Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory. Praha: Grada Publishing, 2017, s. 145

²⁹ Další dělení uvádí např. NAVRÁTIL, L., a kol., Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory. Praha: Grada Publishing, 2017, s. 145, mj. symptomatické a asymptomatické, diastolické a systolické

- Při vypuzování krve z pravé komory (a tedy včetně dějů, které v důsledku toho nastanou v tepnách a v tkáních zařazených za PK)
- Při nasávání krve do levé síně (a tedy včetně dějů nastávajících v žilách zařazených před LS), a
- Při vypuzování krve z levé komory (a tedy včetně dějů, které v důsledku toho nastanou v tepnách zařazených za PK).

Dysfunkce v kterékoliv z těchto fází srdeční činnosti přitom vyvolá dominovou reakci i v jiných tělesných systémech (například neurohumorální reakci) a tu je také třeba zohlednit. Pro účely této práce bych tedy vycházel ze zjednodušeného pohledu na patofyziologii srdečního selhání a především tedy z příčin. Tyto příčiny lze rozdělit do dvou skupin – kardiální příčiny a extrakardiální příčiny³⁰. U kardiálních příčin se jako nejčastější uvádí ischemie myokardu (ve více než 80% případů) a ve zbytku jde o záněty myokardu (myokarditidy) způsobené viry či bakteriemi, o různé kardiomyopatie (onemocnění srdečního svalu zpravidla způsobené geneticky, stresem nebo léky a projevující se např. dilatací, hypertrofií apod.). U extrakardiálních příčin může být příčinou selhání snížený objemem krve, velký či naopak malý periferní odpor cév, zvýšený objem krve (např. v důsledku příliš velké transfuze) nebo zvýšené nároky na zásobování tkání (například u organismu v sepsi). Pokud nastanou tyto vyvolávající příčiny, stane se to, že srdeční komora bude vypuzovat méně krve a bude „odsávat“ méně krve z žilního řečiště, které je před touto komorou. Organismus na to zareaguje tím, že vybudí sympatikus, nastartuje humorální reakci systému RAAS a do krevního oběhu dodá katecholaminy a vazopresin. V žilách před selhávající komorou se zvýší hydrostatický tlak. V orgánech dochází k venostáze a z ní pak vznikají edémy. Orgány začnou také trpět hypoxií a vznikne ischemie. Ischemie bude postihovat zejména ledviny, které mají v organismu řadu významných funkcí při metabolismu i neurohormonální regulaci. Pokud bude zasažena (dysfunkční, selhávající) komorou levá komora, pak se bude především hromadit krev v plicním žilním řečišti. Dysfunkce LK povede pak i k nižším hodnotám tzv. ejekční frakce³¹ (normální hodnota EF je 60%) a když EF klesne pod 40%, jde již právě o srdeční selhání, u poklesu EF pod 20% pak je již i ohrožen život pacienta. Pokud bude

³⁰ ROKYTA, R., a kol., Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi. Praha: Grada Publishing, 2015, s. 153

³¹ Podíl objemu krve vypuzené při jednom stahu k objemu krve v dané komoře předtím, na konci diastoly

zasaženou (dysfunkční, selhávající) komorou pravá komora, pak se bude především hromadit krev v tělním žilním řečišti. Zvýší se centrální žilní tlak, což povede zejména k poškození jater. U akutního selhání srdce bude intenzita taková, že dojde k šoku charakterizovanému nedostatečným zásobováním orgánů kyslíkem a živinami (tzv. generalizovaná ischemie) a zároveň nedostatečným odvodem produktů metabolismu, což může vést k morfologickým změnám buněk a jejich nenávratnému poškození. Šok probíhá ve 3 fázích: kompenzovaný, dekompenzovaný a ireverzibilní.

Při pozorování **klinického obrazu** srdečního selhání zpravidla zjistíme následující. V anamnéze bude udávána zejména dušnost (ta se hodnotí podle kritérií NYHA) a symptomy jako otoky končetin, „tlak na játrech“, snadná unavitelnost, nechutenství, zvracení a kašel. Typickým příznakem je tzv. paroxysmální noční dušnost – pacient v noci vstává kvůli pocitu, že nemůže dýchat, a poté, co se postaví či narovná, se jeho stav rychle normalizuje. Fyzikální vyšetření může ukázat tachykardii, tachypnoe, naběhlé krční žíly, hepatosplenomegaliu, chropy při poslechu. Dalším opisovaným příznakem bývá i hemoptýza. U kardiogenního šoku se projevuje chlad tělesných periférií (končetin), pocení, bledost, a systolický TK nižší než 90/80 mm Hg.

Diagnostika srdečního selhávání bude probíhat (kromě výše popsané anamnézy, kterou klinik potvrdí či vyvrátí fyzikálním vyšetřením) zejména cestou zobrazovacích metod a laboratorních vyšetření. K základním vyšetřením patří EKG, které může prokázat hypertrofii LK³² a srdeční rytmus. Ze zobrazovacích metod se provádí RTG hrudníku (srdce a plic), který zobrazí míru městnání v malém oběhu), echokardiografie (k posouzení ejekční frakce), magnetická rezonance (zobrazení struktury srdečních anatomických struktur a průtoku krve). Z laboratorních vyšetření se bude provádět zejména stanovení plazmatické koncentrace elektrolytů, albuminu, kreatininu a takových biomarkerů jako jsou

³² http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/DiagnosingHeartFailure/Common-Tests-for-Heart-Failure_UCM_306334_Article.jsp#.W1n4i7UUUnIU , naposledy navštíveno 26.7.2018

natriuretické peptidy³³. V úvahu připadají i zátěžové testy či koronarografie. U kardiogenního šoku se měří S TK.

Léčba srdečního selhání může být farmakologická a nefarmakologická a liší se léčba chronické a akutní formy. U farmakologické léčby používají léky ze skupiny betablokátorů (*bisoprolol*, *carvedilol* a další), inhibitory ACE-I (*ramipril*, *kaptopril* a další), blokátory receptorů ACE-II (*valsartan* a další), diuretika (*spironolacton*,) a srdeční glykosidy (*digoxin*). U nefarmakologické léčby se používají především implatnabilní mechanické podpory VAD (ventricular assist device). K nim patří například HeartMate 3 amerického výrobce St. Jude Medical, schválený FDA na podzim roku 2017). Dále se pak zvažuje i transplantace srdce. U kardiogenního šoku se provádí podání katecholaminů (*dobutamin*), oxygenoterapie a perkutánní koronární intervence (PCI).

Prognóza je velmi špatná zejména u kardiogenního šoku bez použití PCI – zde mortalita přesahuje 80%. I u léčeného kardiogenního šoku však hodnota mortality není uspokojivě nízká – činí 50%³⁴.

1.2.3 Ateroskleróza (Atherosclerosis)

Ateroskleróza je chronické zánětlivé onemocnění stěny tepen (resp. endotelu, tunica intima). Funkčním důsledkem aterosklerózy je snížená schopnost tepny dilatovat. Ta se pak projeví jako postižení tepen určitého orgánu (angina³⁵), a podle této orgánové specificity se tato postižení označují jako angina pectoris (postižení věnčitých tepen srdce) či abdominální angina (postižení tepny okruží - a. mesenterica). Dále by k anginám patřily i další stavy – např. přechodné oslepnutí při postižení a. ophthalmica, klaudikace (kulhání) při postižení arterií DK nebo přechodná ischemická ataka mozková (TIA) při postižení tepen mozkových. Pokud na ateromový plát v takové tepně nasedne trombus, který tepnu uzavře, hovoříme o infarktu, k jehož nejčastějším formám patří AIM nebo mozková mrtvice (iktus).

³³ Podrobný popis funkce a významu natriuretických peptidů je např. zde: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2010/2010-4/2010-4-190-Pudil.pdf>

³⁴ BULAVA, A., Kardiologie pro nelékařské zdravotnické obory, Praha: Grada Publishing, 2017, s. 122

³⁵ ROKYTA, R., a kol., Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi. Praha: Grada Publishing, 2015, s. 152

Z hlediska **patofyziologie** stojí na počátku aterosklerózy dysfunkce endotelu tepny. Tato dysfunkce může mít příčiny mechanické nebo chemické. K mechanickým příčinám patří vysoký TK, kdy na endotel teply působí vysoký tlak kapaliny (krve). K chemickým příčinám patří zejména působení zvýšené hladiny lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL cholesterolu). Samotný mechanismus funguje tak, že částice LDL cholesterolu, které pronikly pod endotel arterie, jsou vyhodnoceny jako cizorodé agens a imunitní systém s nimi začne nakládat stejně, jako s jakýmkoliv jiným cizorodým agens – začne je likvidovat formou zánětu. Svou roli hrají také další lipoproteiny – VLDL a IDL, a rovněž triglyceridy mají aterogenní potenciál. Nejdůležitější je však právě LDL. Buňky imunitní odpovědi (monocyty, T a B lymfocyty) působí na částice LDL cholesterolu, z nichž postupně chemickými reakcemi vytváří aterosklerotický plát, který může mít formu nekomplikované léze (pokud je plát krytý fibrózní čepičkou z kolagenu) anebo komplikované léze (pokud je kolagenová čepička plátu narušena a může dojít k ruptuře plátu). Pokud dojde k ruptuře plátu, krevní destičky se na tomto místě ruptury začnou shlukovat, začne probíhat proces koagulace a vytvoří se tzv. bílý trombus (z destiček), na který se z proudící krve vychytávají erytrocyty a tvoří se tzv. červený trombus.

Při pozorování **klinického obrazu** srdečního selhání můžeme narazit na častou asymptomaticnost. Ateroskleróza je dlouhodobý proces začínající prakticky v dětství³⁶. Pokud už se nějaké symptomy vyskytnou, může jít o málo specifické příznaky typu únavy, bolestí hlavy apod. Důležité je proto sledování rizikových faktorů aterosklerózy, k nimž patří pohlaví (mužské je rizikovější), věk (vyšší je rizikovější) a pozitivní rodinné anamnézy, a dále pak kouření, vysokého BMI, dyslipidemie a další.

Diagnostika aterosklerózy může začínat již u diagnostiky kardiovaskulárního rizika prostřednictvím tabulky SCORE. Tato tabulka vyžaduje znalost pohlaví pacienta, jeho systolický krevní tlak (mmHg) a celkový cholesterol (mmol/l). Pro upřesnění lze laboratorně vyšetřit lipidový metabolismus, zejména hodnotu TGC (měla by být v rozmezí 0,45 – 1,7 mmol/l) a LDL (měla by být do 3,4 mmol/l).

³⁶ ROSOLOVÁ, H., a kol., Preventivní kardiologie v kostce. Praha: AXONITE, 2013, s. 61

Vyšetřit lze i hodnoty homocysteinu (ty vypovídají o zánětu v cévní stěně) a C-reaktivního proteinu. K dalším vyšetřením budou patřit zobrazovací metody, zejména dopplerovská echokardiografie (zobrazující směr a rychlost proudu krve), CT ke stanovení kalciového skóre tepny, kontrastní angiografie (zavedením katetru, nástříkáním kontrastní látky a jejím sledováním na RTG zjistíme anomálie tepny).

Léčba aterosklerózy bude zaměřena především na snížení LDL cholesterolu. Lékem volby jsou statiny, tedy léky, které blokují vznik cholesterolu v buňkách (*atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin* a řada dalších). Statiny lze nasadit jako monoterapii, anebo je lze kombinovat s dalšími, například s ezetimibem, se skevestranty žlučových kyselin apod. Moderním trendem léčby je biologická léčba (antisense mRNA terapie, monoklonální protilátky anti-PCSK9 apod.).

Prognóza záleží na řadě faktorů, např. na věku, stavu, postižené tepně apod. Například ve studii Marzewskiho et al byla sledována prognóza nemocných se stenózou intrakraniálního úseku arteria carotis interna (ACI). Zařazeno bylo 66 nemocných s angiograficky prokázanou významnou ($\geq 50\%$) stenózou. Během této doby došlo k rekurenci CMP nebo TIA u 18 nemocných (27,3 %). Mortalita byla vysoká, zemřelo 33 nemocných (50 %), z toho více než polovina byla úmrtí z KV příčin ($n = 18, 55\%$)³⁷.

2. Epidemiologické metody výzkumu KVO

2.1. *Epidemiologické metody výzkumu vs. klinická medicína, vztah k EBM*

Epidemiologické metody zdravotnického výzkumu a pojem Evidence Based Medicine spolu úzce souvisí.

Epidemiologické metody studia nemocí a jejich determinant jsou výsledkem a nástrojem medicínského oboru epidemiologie. Etymologie slova odkazuje

³⁷ Citováno dle: **Ateroskleróza intrakraniálních tepen – současný pohled, 1. Část**, J. Žižka, Kardiol Rev Int Med 2011, 13(4): 236-240, volně dostupný text je zde: http://www.kardiologickarevue.cz/kardiologicka-revue-clanek/aterosklerozu-intrakraniálních-tepen-soucasny-pohled-1-cast-36767?confirm_rules=1

k starořeckému „*epi-demos*“, jež označuje „něco, co napadá lidstvo³⁸“, a je tedy pochopitelné, že výskyt jevů (nemocí) „napadajících lidstvo“ samozřejmě musel vzbudit zvědavost a úvahy již starověkých myslitelů. Některé prameny³⁹ skutečně datují nejstarší historii tohoto přístupu k nemocem již k Hippokratovu dílu „*O vzduchu, vodách a místech*“, jež lze datovat do 4 století př. Kr. Jako jeden z prvních klasických případů epidemiologického uvažování však bývá v literatuře zpravidla uváděn výzkum horečky omladnic provedený Ignácem Semmelweisem v roce 1846⁴⁰.

Nástup moderní epidemiologie v 19. století znamená převratnou změnu v medicínském myšlení. Epidemiologie totiž přináší nový pohled na nemoc, jehož nosnými prvky jsou kvantitativní údaje (založené na matematických statistických metodách) a zájem o populaci spíše než o jednotlivce. Rozdíl mezi původním klinickým pojetím medicíny a epidemiologickým přístupem lze demonstrovat následující tabulkou:

Epidemiologický přístup:		Klinický přístup
1.	Zajímá se o velké skupiny osob (populační přístup)	Zajímá se o konkrétního nemocného (individuální přístup)
2.	Cílem je snížení výskytu nemoci v dané společnosti (prevence, organizace zdravotnického systému)	Cílem je uzdravení konkrétního pacienta (terapie)
3.	Je založena na číselných datech a závěry formuluje na základě matematických statistických výpočtů (kvantitativní popis)	Je založena na popisných datech a závěry formuluje na základě (pato)fyziologických mechanismů (kvalitativní popis)
4.	Nedůvěřuje zjištěným výstupům,	Důvěřuje údajům uváděným

³⁸ ŽÁČEK, A.. Metody studia zdraví a nemocí v populaci. Praha: Avicenum, 1984, s. 19

³⁹ ŽÁČEK, A.. Metody studia zdraví a nemocí v populaci. Praha: Avicenum, 1984, s. 25

⁴⁰ ŽÁČEK, A.. Metody studia zdraví a nemocí v populaci. Praha: Avicenum, 1984, s. 27, a shodně i GORDIS, L.. Epidemiology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014 s. 9

	snaží se odstranit bias a confounding, podporuje kritické hodnocení (kritické posouzení)	pacientem, její součástí je terapeutický vztah lékař-pacient (vztah důvěry)
5.	Usiluje o maximální veřejnou dostupnost zjištění, zveřejňování výsledků a veřejný přístup ke shromážděným databázím, (veřejná dostupnost)	Usiluje o uchování zjištěných údajů v důvěrnosti, lékař má zákonem uloženou mlčenlivost (povinná mlčenlivost)

Pojem Evidence Based Medicine úzce souvisí s výše popsáním epidemiologickým přístupem a je vlastně rozvinutím kvantitativního přístupu epidemiologů provázáním klinické praxe s výsledky lékařského výzkumu na širších populacích. Evidence Based Medicine lze označit za aktuální a převládající současné lékařské paradigma⁴¹. Český lékařský slovník uvádí u hesla EBM toto vymezení: „*lékařská praxe založená na důkazech. Způsob provádění lékařské činnosti, který není založen pouze na osobních zkušenostech lékaře, nýbrž zahrnuje i výsledky výzkumných studií*“⁴². Podrobnější vymezení podává například oxfordské Centrum pro medicínu založenou na důkazech⁴³, které podává přehled hned 3 definic tak, jak se pojem postupně vyvíjel:

- 1992: *‘Evidence-based medicine odstraňuje důraz na intuici, nesystematickou klinickou zkušenost a patofyziologické zdůvodnění jako dostatečné podklady pro klinická rozhodnutí a zdůrazňuje zohlednění důkazů z klinického výzkumu’*

⁴¹ ŠMERHOVSKÝ, Z., a kol., *Medicína založená na důkazech z pohledu klinické epidemiologie*. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2007, s. 9

⁴² Vokurka, M., Hugo, J. a kol.: *VELKÝ LÉKAŘSKÝ SLOVNÍK*, Praha, MaAXDORF, 2008

⁴³ Centre for Evidence-Based Medicine, přidružené k [Nuffield Department of Primary Care Health Sciences](http://www.cebm.ox.ac.uk/) u University of Oxford, které vyvíjí rozsáhlou výzkumnou a edukační činnost v oblasti EBM a provozuje webové stránky s bohatými materiály k této problematice, které nabízí k volnému užití podle licence [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

- 2009: *“přístup k lékařské praxi, jehož cílem je optimalizovat rozhodování zdůrazněním nutnosti využití důkazů ze správně navrženého a provedeného výzkumu”*
- Současnost: *Svědomitě, zjevné a uvážlivé vytváření a používání nejlepšího současného důkazu při rozhodování o poskytování léčebné péči jednotlivým pacientům*⁴⁴

Z výše uvedeného můžeme tedy konstatovat, že epidemiologické metody výzkumu a na nich založený přístup EBM si našel cestu i do klinické praxe. Přístup vycházející z epidemiologických studií se uplatňuje například při formulaci doporučení (guidelines) pro klinickou praxi. Pro oblast KVO je konkrétní příklad tvorby takového doporučení popsán hned v navazující kapitole 2.2.

Dále pak lze klinickou praxi založenou na EBM považovat za praxi, která odpovídá požadavkům postupu *lege artis*, resp. požadavku náležité odborné úrovně, jak jej definuje současná česká legislativa v § 4 odst. 5 zákona č. 327/2011 Sb., o zdravotních službách, v platném a účinném znění: *„Náležitou odbornou úrovní se rozumí poskytování zdravotních služeb podle pravidel vědy a uznávaných medicínských postupů, při respektování individuality pacienta, s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti.“*

Poté, co jsme takto vymezili pojmy epidemiologie a EBM, můžeme se již věnovat jejich styčnému bodu, jímž jsou výzkumné metody a postupy.

2.2. Epidemiologické výzkumné metody KVO - cíle a strategie

Epidemiologie KVO je obor, který studuje rozšíření kardiovaskulárních onemocnění v určité lidské populaci a faktory, které takovéto rozšíření ovlivňují nebo přímo předurčují.

Cíle epidemiologického výzkumu KVO lze shrnout takto:

⁴⁴ Podle <https://www.cebm.net/2015/12/evidence-based-medicine-whats-in-a-name/>, naposledy navštíveno 19.7.2018

1) Poznat etiologii (příčiny) kardiovaskulárních onemocnění a příslušné rizikové faktory;
2) Stanovit rozsah (frekvenci) výskytu kardiovaskulárních onemocnění v určité lidské populaci;
3) Posoudit průběh a prognózu kardiovaskulárních onemocnění;
4) Zhodnotit účinnost stávajících a nově vyvíjených preventivních a léčebných opatření;
5) Poskytnout východiska pro zavedení preventivních opatření.

Epidemiologický výzkum je nástrojem, který umožňuje naplnit výše uvedené cíle.

Ačkoliv se jednotlivé druhy uspořádání epidemiologického výzkumu liší (viz dále popsané typy studií), přesto má epidemiologická metoda výzkumu určitou pevnou strukturu a jednotnou strategii.

Na počátku každého výzkumu je vždy **popisná fáze**. V rámci popisné fáze shromažďujeme informace o jevu (zpravidla nemoci) a případně i dalších souvisejících znacích (determinantách), o rozložení (distribuci) popisovaného jevu v čase, prostoru a populaci. V rámci této popisné fáze můžeme například provést šetření o obecné nemocnosti obyvatelstva krajů Jihočeského a Severočeského a můžeme dospět ke zjištění, že mezi výskytem KVO v těchto krajích je statisticky významný rozdíl. Výzkum můžeme ukončit již zde s tím, že jeho výsledky použijeme například pro plánování počtu potřebných kardiologických pracovišť v těchto dvou krajích.

Na fázi popisnou však může navazovat dále část označovaná jako **formulace hypotézy**. Jde o to, že nás výše uvedený výsledek neuspokojuje a chceme nalézt vysvětlení pro rozdíl mezi KVO v obou krajích. Hypotézu můžeme formulovat *diferenční metodou* (tzn. povšimneme si znaku, který jedna studovaná populace s nemocí má, a druhá ne – například to může být faktor související s životním prostředím (v jižních Čechách možná lepší než v severních), nebo faktor související s pracovním prostředím (chemický průmysl v Severních Čechách vs. zemědělství a služby v Jižních) a cokoliv podobného. Hypotézu můžeme rovněž formulovat

metodou shody, zde najdeme určitý společný faktor u nemocných či zdravých – například si povšimneme, že popisná fáze ukázala, že zdraví jedinci v obou skupinách pravidelně sportovali). Nebo konečně můžeme k hypotéze dospět *metodou analogie* – například si můžeme povšimnout toho, že popisná fáze nám zobrazila, že v severních Čechách je nemocnost vyšší nejen na KVO, ale zároveň i na chronická onemocnění dolních dýchacích cest, a naopak v Jižních Čechách je nižší výskyt jak KVO, tak i chronických bronchitid. Můžeme tedy dospět k hypotéze, že nositelem rizikového faktoru spojujícího výskyt obou nemocí je vzduch či některá jeho složka. Formulace hypotézy může sloužit již jako východisko pro praktická opatření – například navržení preventivních opatření, plánování zdravotní péče podle očekávaného vývoje příčiny nemoci apod.

Samotnou hypotézou se však zřejmě nikdo přičetný ještě příliš řídit nebude. Poté, co jsme zformulovali hypotézu, bude nutné tuto hypotézu ještě ověřit a přijmout anebo vyvrátit a odmítnout. Této fázi říkáme **testování hypotézy**. To provedeme tak, že vytvoříme dvě skupiny osob – jednu skupinu osob, u kterých bude dán znak A, který je podle naší hypotézy v souvislosti s onemocněním, a druhou skupinu, u které tento znak nebude. Následně budeme sledovat, zda u skupiny s daným znakem je nemoc častější než u skupiny, kde znak přítomen není. Tím zjistíme tzv. *asociaci* mezi oběma faktory. Neznamená to však ještě, že jsme potvrdili zároveň i kauzalitu (tzn. že jsme dokázali, že znak A je příčinou výskytu nemoci). Jako definitivní potvrzení kauzality budeme zpravidla potřebovat experiment, v němž vybereme skupinu, kterou následně vystavíme působení znaku A, a zjistíme výskyt nemoci. Následně vybereme skupinu, kterou naopak ponecháme nevystavenou znaku (faktoru) A, a i u ní zjistíme výskyt nemoci. Z navazujících výpočtů zjistíme řadu údajů a zejména můžeme prokázat právě kauzalitu.

Výše uvedená strategie (mechanika) epidemiologického výzkumu nám umožní lépe pochopit jednotlivé typy studií popsané níže, resp. umožní nám lépe poznat, v které fázi výše popsaného postupu se daná studie nachází.

Popišme nyní ještě postup plánování epidemiologické studie, který se někdy shrnuje v dokumentu označovaném jako protokol studie. Plán epidemiologické studie musí určit přinejmenším tyto náležitosti:

1. Cíle a předpoklady studie (tzn. zejména definice nemoci a vyslovení hypotézy).
2. Definice populace, a to jak základní, tak i zkoumané.
3. Definice měřených hodnot a metod a postupů měření (= druh dat, formát dat).
4. Sběr dat, jejich zadávání do databáze, analýzu a vyhodnocení.
5. Publikaci výsledků.

Dále je pak třeba naplánovat i

- i. finanční aspekty výzkumu (rozpočet na výzkumný tým, na spolupracující profese, platby účastníkům výzkumu apod.),
- ii. personální zdroje (kvalifikace, množství potřebné práce, atd.),
- iii. vybavení (diagnostické testy a přístroje, laboratorní vybavení, specializovaný software)
- iv. a řadu dalších.

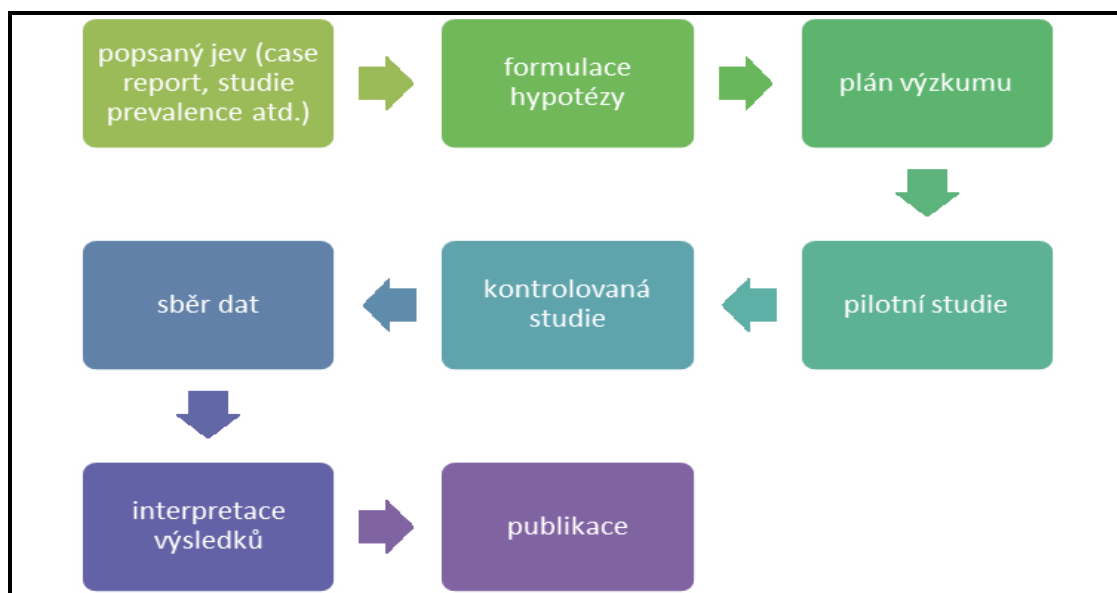
Je zřejmé, že výzkum je tedy náročný a tím i drahý a je vhodné postupovat spíše po menších krocích, například před zorganizováním velké studie nejdříve provést tzv. pilotní studii k ověření funkčnosti navrženého výzkumu.

Pokud chceme naplánovat úspěšnou studii, měly by výše uvedené plánovací kroky vždy probíhat podle schématu „FINER“. Jde o zkratku tvořenou z počátečních písmen anglických klíčových slov definujících kvalitativní požadavky na úspěšný výzkumný plán. Studie podle nich musí být:

- **Feasible (proveditelná).** To znamená, že musíme myslet na následující:
 - dostatečný počet účastníků (subjektů)
 - dostatečné technické vybavení
 - dostatečné finanční krytí
 - přiměřenou rozsáhlost

- **Interesting (zajímavá).** To znamená, že musíme hledat odpověď na otázku, která je zajímavá nejenom pro samotného výzkumníka, ale i pro širší zdravotnickou odbornou veřejnost a ideálně i pro státní správu a celý průmysl.
- **Novel (nová, objevná).** Musíme si být jisti tím, že studie je natolik objevná, že může vést k rozšíření existujících vědomostí, zlepšení prevence či léčby anebo k naplnění nějaké dosud neuspokojené potřeby.
- **Ethical (etická).**
- **Relevant (relevantní, smysluplná).** To znamená, že musí její provedení přinést nějaký relevantní přínos, nepostačí, pokud by jen uspokojila akademickou zvědavost.

Postup při epidemiologickém výzkumu lze graficky znázornit takto:



2.3. *Epidemiologické výzkumné metody KVO - jednotlivé designy studií, hierarchie důkazu*

Poté, co jsme objasnili cíle epidemiologického výzkumu a postupy při jeho plánování a provádění, se již můžeme věnovat jednotlivým konkrétním studiím (designům).

Tyto studie si můžeme představit jako nástroje, které umožňují naplnit cíle epidemiologického výzkumu KVO. Postupem času se etablovalo několik základních typů studií (označovaných někdy i slovem „design studií“).

Všem studijním designům (typům studií) je společné to, že vždy mají:

- a) Definovanou populaci (P – Population)
- b) Definované výsledky, které se měří (O – Outcomes, resp. E - Endpoints).

Jednotlivé typy studií se ale od sebe odlišují v řadě parametrů.

Pokud si povšimneme toho, že ve studii se kromě dvou výše uvedených společných prvků navíc vyskytuje navíc i další prvek - určitá intervence, které jsou účastníci selektivně podrobováni, pak jsme identifikovali základní rozdíl mezi studii deskriptivními (observačními) a intervenčními (experimentálními).

Z tohoto pohledu tedy dělíme studie podle toho, zda se zaměřují na:

- popis jevů (pak jde o **výzkum observační** a jde o „*pozorování jevů v přirozené, ničím neovlivněné interakci všech zúčastněných činitelů*⁴⁵“, přičemž v jeho rámci můžeme dále podrobněji rozlišovat prosté pozorování a analytické pozorování – viz dále), anebo na
- ověření kauzality pozorovaných jevů umělým zásahem do jejich průběhu (pak jde o **výzkum experimentální** a jde o „uměle navozené pozorování, jehož účelem je sledovat vztah mezi úmyslně zjednanou konstelací příčinných faktorů a kvalitou či intenzitou následku⁴⁶“).

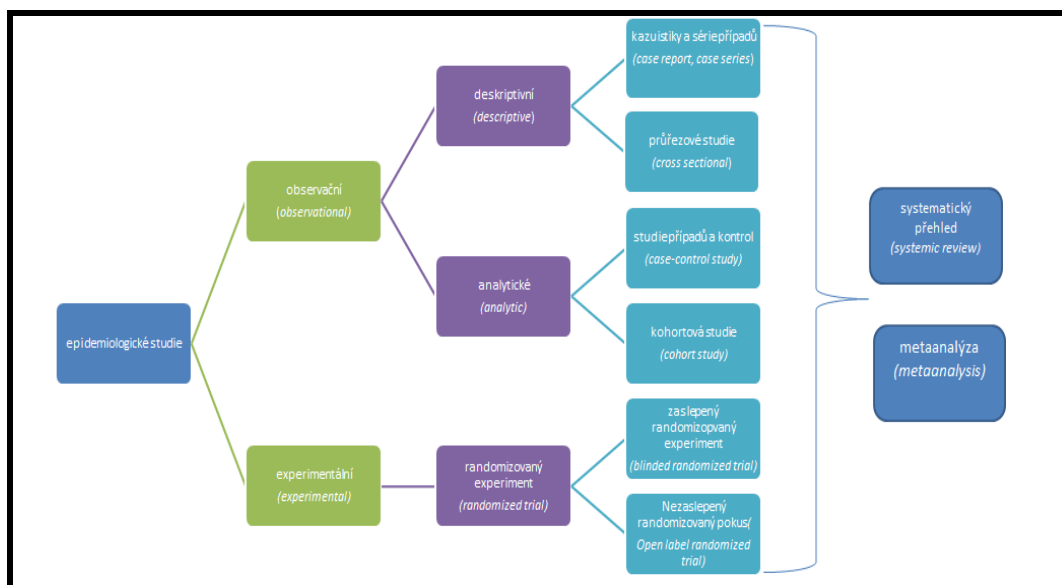
Po tomto základním rozdělení můžeme jednotlivé studie podle řady dalších charakteristik rozlišovat i dále do větších podrobností. V literatuře⁴⁷ i praxi se

⁴⁵ Žáček, A., Metody studia zdraví a nemocí v populaci, Avicenum, Praha: 1984, s. 205

⁴⁶ Žáček, A., Metody studia zdraví a nemocí v populaci, Avicenum, Praha: 1984, s. 217

⁴⁷ Shodně viz Žáček, str. 206-221 i Gordis, s. 139-214

zpravidla dospívá k následujícímu rozčlenění jednotlivých typů (designů) studií, které lze pro výstižnost nejlépe zachytit ve formě stromového diagramu:



Výše uvedené členění pak můžeme ještě obohatit o členění výzkumu podle časového hlediska. Z časového hlediska můžeme rozdělit epidemiologický výzkum KVO na **výzkum retrospektivní** (kdy zpětně pozorujeme události, které již nastaly v minulosti, ještě předtím, než byl výzkum zahájen) a **výzkum prospektivní** (kdy pozorujeme události, které nastávají postupně po zahájení výzkumu). Existuje i samozřejmě třetí varianta kombinující oba přístupy (kdy je vybraná populace je sledována zčásti retrospektivně a z části prospektivně) a pak se jedná o **retrospektivně-prospektivní studie**.

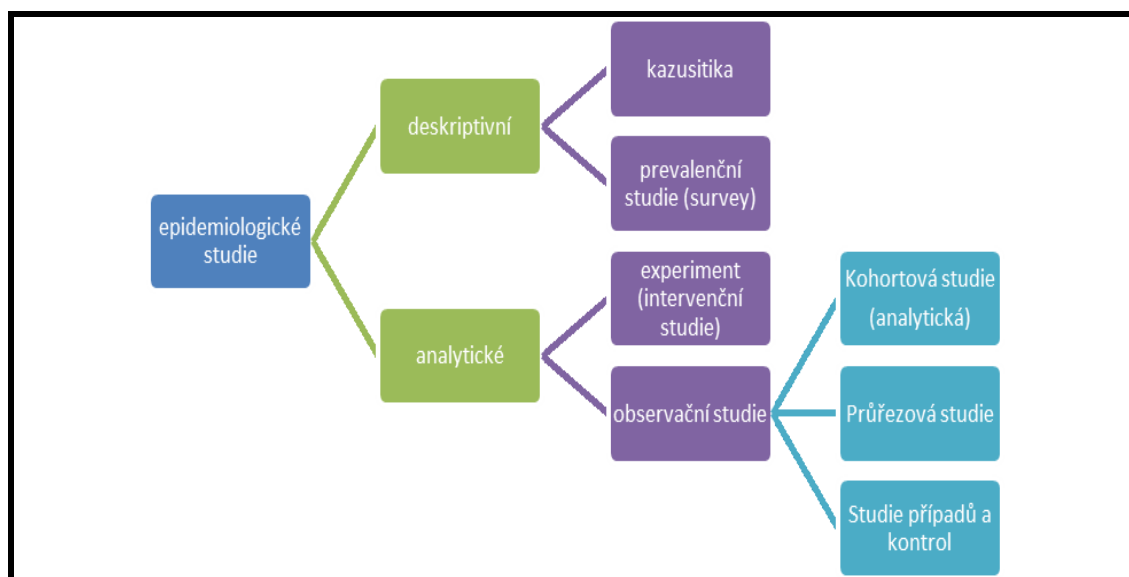
Je třeba konstatovat, že ani v tomto členění nenajdeme v pramenech úplnou jednotu a vyskytují se zde i terminologické rozdíly. Například jeden z pramenů uvádí kohortovou studii výlučně mezi studie prospektivní⁴⁸, zatímco jiný pramen naopak rozděluje kohortové studie do dvou skupin⁴⁹, na kohortové studie prospektivní a kohortové studie retrospektivní.

Jiné možné rozdělení je následující. Zatímco u výše uvedeného digramu jsme jako základní dělicí kritérium použili přítomnost intervence, můžeme si naopak jako první otázku položit dotaz, zda studie má deskriptivní cíl (tj. zda sleduje jen popis

⁴⁸ ŽÁČEK, A.. Metody studia zdraví a nemocí v populaci. Praha: Avicenum, 1984, s. 214

⁴⁹ HULLEY, S.. Designing CLINICAL RESEARCH. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013

a nesnaží se číselně vyjádřit žádnou závislost mezi dvěma faktory, například mezi expozicí zvýšenému systolickému krevnímu tlakem a mezi počtem fatálních kardiovaskulárních příhod) anebo zda má analytický cíl (a snaží se tedy o číselný popis závislosti mezi expozicí či intervencí a výsledkem). Jako navazující otázky pro další podrobnější členění studií do dalších větví si pak můžeme položit otázku, zda analytická studie zahrnovala intervenci náhodnou či záměrně vyvolanou a konečně pak u analytických studií s náhodným přiřazením intervence (expozice) se můžeme tázat, kdy byl výsledek určen – tzn. zda následně před intervencí samotnou, při intervenci anebo až po intervenci samotné. Pokud bychom na rozdělení studií nahlíželi touto optikou, dospějeme k následujícímu členění studií:



Rozdíly mezi výše uvedenými členěními má svůj význam jen potud, že nám umožňuje lépe posoudit možnosti a omezení jednotlivých designů a lépe tedy vybrat správný (vhodný) design pro zamýšlenou studii.

Tím se dostáváme k další podstatné problematice, a sice k tomu, **jak velkou důkazní váhu můžeme přikládat jednotlivým výše uvedeným designům**, když přihlédneme k jejich přednostem a nevýhodám.

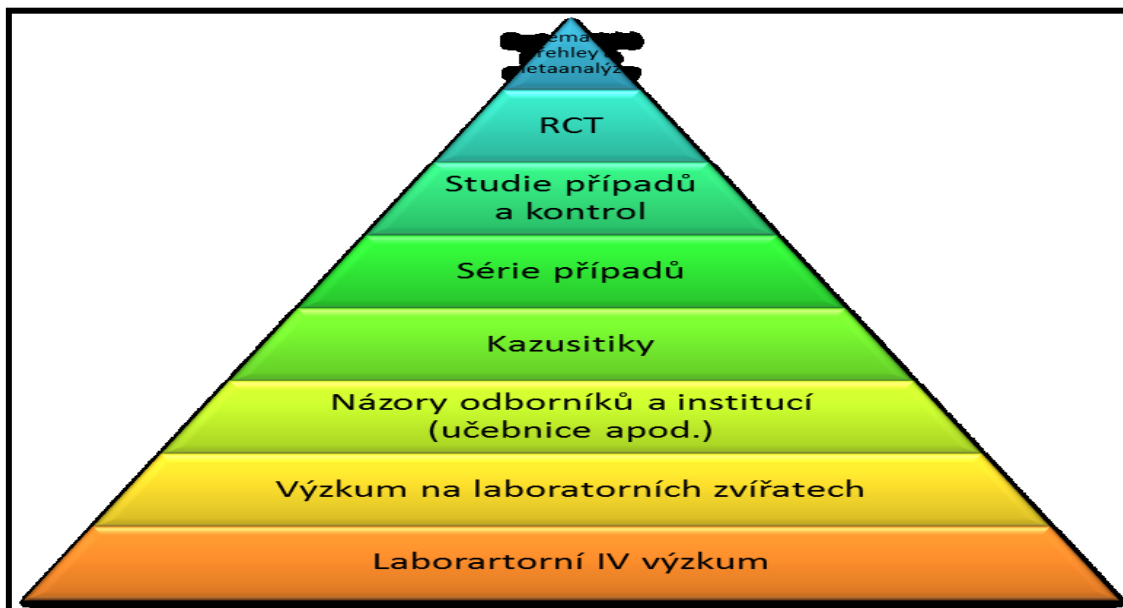
Jednotlivé výhody a nevýhody studií bude vhodnější opsat až v další části věnující se vždy konkrétnímu designu a konkrétnímu příkladu (ukázce) již realizované studie s tímto designem.

Již ale z pouhého pohledu na výše uvedené členění studií (designů) je zřejmé, že mezi nimi zároveň musí existovat i určitý hierarchický vztah, když už pro nic jiného, tak pro to, že některé budou na položenou otázku poskytovat odpověď s větší vahou než jiné, právě díky svému designu. Klasickou ukázkou může být například odpověď na otázku, zda systolický krevní tlak 180 mm Hg u 40letého muže může vyvolat fatální kardiovaskulární příhodu. Pozitivní odpověď na tuto otázku může samozřejmě doložit důkazem v podobě kazuistiky popisující jeden přesně takovýto konkrétní případ. Zároveň je ale i zcela laickým pohledem zřejmé, že daleko přesvědčivějším důkazem by byl experiment, v němž jsme sledovali 2 skupiny osob po 50 mužích ve věku 40 let – jednu, která měla standardní systolický TK a kde jsme nezaznamenali žádnou fatální příhodu a druhou, které jsme uměle navodili zmíněný S TK 180 mm Hg a kde jsme zaznamenali 7 fatálních příhod⁵⁰. Stejně tak je naprosto zřejmé i laikovi, že takovýto pokus je naprosto neetický a neproveditelný. Tímto jsem chtěl demonstrovat, že některé z výše uvedených metodik mají formálně větší důkazní váhu, ale zároveň musíme zohlednit, zda vůbec je možné takovýto důkaz získat. S tímto problémem se potýkají všechny pokusy o hierarchizaci jednotlivých důkazních metod, nicméně v obecné rovině lze s výhodou využít již zpracované škály a stupnice důkazní váhy jednotlivých designů.

Jako ukázkou hierarchie důkazů vhodných pro posouzení léčby lze uvést následující pyramidu⁵¹:

⁵⁰ Jde o hypotetický a ad absurdum dotažený příklad, ale čísla jsem vypočítal na základě tabulky ke zjištění absolutního rizika jedince pro fatální kardiovaskulární příhody publikované zde: ROSOLOVÁ, H., a kol., Preventivní kardiologie v kostce. Praha: AXONITE, 2013. s. 40

⁵¹ Zpracováno dle ŠMERHOVSKÝ, Z., a kol., Medicína založená na důkazech z pohledu klinické epidemiologie. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2007, s. 113.



U dvou nejnižše položených důkazů (pokusy na zvířatech a IV laboratorní výzkum) lze připojit poznámku, že nejde ani tak o typy (metodologie) výzkumu, jako spíš o fáze – metodologicky půjde i zde buďto o pozorování, nebo o pokus.

Praktickým příkladem využití hierarchie důkazů v EBM představuje tvorba doporučených postupů v oboru preventivní kardiologie. Tento obor využívá závěry epidemiologických studií a na základě takovýchto studií se vydávají tzv. **doporučené postupy v prevenci kardiovaskulárních onemocnění**. Jde o doporučení pro klinickou praxi a pro zdravotnické pracovníky, která shrnují současnou úroveň vědeckého poznání pro oblast primární i sekundární prevence KVO. Na evropské úrovni jde o dokument vydaný European Society of Cardiology 23.5.2016 a nazvaný „2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice”. Na vzniku tohoto dokumentu se podílelo 10 odborných lékařských společností⁵² a již v jejich úvodu se uvádí tato tabulka důkazní váhy jednotlivých typů studií, na nichž jsou doporučení založena:

⁵² Massimo F Piepoli, et al., ESC Scientific Document Group; 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 29, 1 August 2016, Pages 2315–2381, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>

Level of evidence	
Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Ukázkovým příkladem konkrétních doporučení je například doporučení, aby lékař v případě pacienta léčeného chemoterapeutikem TRASTUZUMAB podával pacientovi inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy (ACE-I) a beta-blokátory⁵³. Text doporučení uvádí, že „*ke snížení chemoterapií navozené kardiotoxicity typu I byla vyzkoušena řada profylaktických prostředků a **doložena nedávnými metaanalýzami***⁵⁴“ a odkazuje na tuto metaanalýzu: Kalam K, Marwick TH. *Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Cancer 2013;49:2900–2909. Toto je velmi názorná ukázka toho, jak epidemiologická výzkumná metoda má následně bezprostřední dopad do klinické praxe a metaanalýza má maximální důkazní váhu umožňující formulovat doporučení pro klinickou medicínu.

Po tomto obecném vymezení druhů (designů) epidemiologických studií se budeme věnovat jednotlivým typům podrobněji s tím, že u každého typu popíšeme jeho uspořádání a zároveň ho demonstrováme na konkrétním případu již uskutečněné studie zkoumající některé z KVO právě danou metodikou.

Ještě je třeba připojit krátkou poznámku k metodice vyhledávání konkrétních studií určených k demonstraci daného designu. Pro vyhledání byla použita respektovaná databáze PubMed⁵⁵ (dostupná volně na adrese

⁵³ Viz zde:

https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Publications/_Summary%20card/_Summary_Cardio-Oncology-2016-for%20Web.pdf

⁵⁴ Viz str. 27 Doporučení dostupných zde: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/29/2315/1748952>

⁵⁵ Její použití uvádí a popisuje např. v ŠMERHOVSKÝ, Z., a kol., *Medicína založená na důkazech z pohledu klinické epidemiologie*. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2007, s. 151

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), která obsahuje více než 28 000 000 citací biomedicínské literatury s linkem (odkazem) na vydavatele a zdrojový text. Ze zřejmých důvodů jsem při vyhledávání použil omezení nabízené zaškrtnutím pole „Free full text“ a výsledek vyhledávání tedy trpí touto systémovou chybou (bias), která je však vzhledem k účelu vyhledávání (najít příklad designu, nikoliv nejcitovanější či nejnovější studii) zcela zanedbatelná.

2.4. Kazuistika a série případů (case report, case series)

Kazuistika a série případů jsou pomyslnou vstupní branou epidemiologického výzkumu KVO.

2.4.1. Kazuistika a série případů obecně

Kazuistika je vlastně popisem klinického pozorování konkrétního pacienta. Mezi designy epidemiologického výzkumu ji lze řadit s trochou pochybností, neboť u í zcela chybí populační zaměření. Kazuistika popisuje klinická pozorování zajímavého případu konkrétního průběhu nemoci. Zpravidla se soustředí na podstatu nemoci a na popis její přirozené historie. Na nemoc pohlíží v konkrétním případě a u konkrétního pacienta. Studuje ji jako vysoce komplexní a dynamický jev a nabízí popis toho, jak byla nemoc standardně v daném konkrétním případě rozpoznána (diagnostikována), jak byla standardně léčena a jak skončila (tzn. zda úzdravou či naopak úmrtím). Tím se rozumí přirozená historie nemoci. Série případů je vlastně série kazuistik a jde o rozšíření tohoto popisu na více podobných případů. Kazuistika a série případů může být na počátku objevu nové nemoci a může tak být prvním článkem epidemiologických studií, je však nevhodná pro posouzení kauzality a asociace a naprosto neumožňuje stanovení frekvence nemoci či ukazatelů rizika – tyto údaje z kazuistiky ani série případů nemůžeme naprosto nijak určit. Často se naopak používá jako edukační metoda (třeba i v prevenci) a jako způsob výměny klinických informací mezi odborníky.

2.4.2. Kazuistika a série případů – konkrétní příklad

Příkladem kazuistiky může kazuistika publikovaná pod titulem „**Případ č. 28-2013:52 letý muž se selháním oběhu po akutním infarktu**

myokardu⁵⁶. Kazuistika popisuje případ 52 letého pacienta převezeného RZS k ošetření v nemocnici kvůli bolesti na hrudi a elevaci úseku ST prokázanou vyšetřením na EKG. Kazuistika velmi podrobně dokumentuje průběh počátečního přijetí i léčby a vývoj klinického i obrazu pacientova onemocnění. Zaznamenává časový vývoj životních funkcí pacienta (v 8:50 při příjezdu záchranné služby měl pacient TK 110/90 mmHg, puls 51 tepů/min., saturace kyslíkem byla 98% a pacient byl při plném vědomí, zatímco po příjezdu do nemocnice v 9:04 klesl tep na 36 tepů/min., pacient ztratil vědomí a byla zahájena KPR). Kazuistika dále podrobně dokumentuje léčbu poskytnutou na pohotovosti (indikace primární PCI podle směrnice STEMI z roku 2013, doprovodnou farmakoterapii, která však nesmí brzdit samotnou PCI – tzn. podání aspirinu v dávce 325 mg, podání nízkomolekulárního heparinu a další). Kazuistika pak nabízí i možnost shlédnout videozáznam vkládání ocelového stentu o rozměrech 3,5 x 23 mm do koronární arterie v průběhu 5 minutové přestávky v KPR. Poměrně značnou pozornost pak kazuistika věnuje neurologické perspektivě - popisuje skutečnost, že se pacient během KPR spontánně hýbal a v jednom okamžiku se téměř vzpřímil, což zasahující týmu vyhodnotil jako přiměřenou neurologickou odpověď a signál k pokračování KPR za současné PCI, a popisuje navození léčebné hypotermie (chlazení těla pacienta po dobu 24 hodin) a uzavírá, že časná KPR a terapeutická hypotermie mohly významně přispět k dobrému neurologickému stavu pacienta pozorovanému s odstupem 30 měsíců po infarktu myokardu.

Popsaná kazuistika dobře vystihuje výhody i nevýhody tohoto designu – je dobrým zdrojem informací o konkrétním případě, je levná a relativně snadná (jde o rekonstrukci na základě zdravotnické dokumentace a přímé zkušenosti), ale neumožňuje učinit kauzální závěry. Poslední jev velmi dobře vystihuje spolupracující neurolog, který v kazuistice konstatuje, že *„okamžité zahájení KPR a časně navození hypotermie zřejmě mohly přispět k dobrému neurologickému zotavení pacienta ...“*.

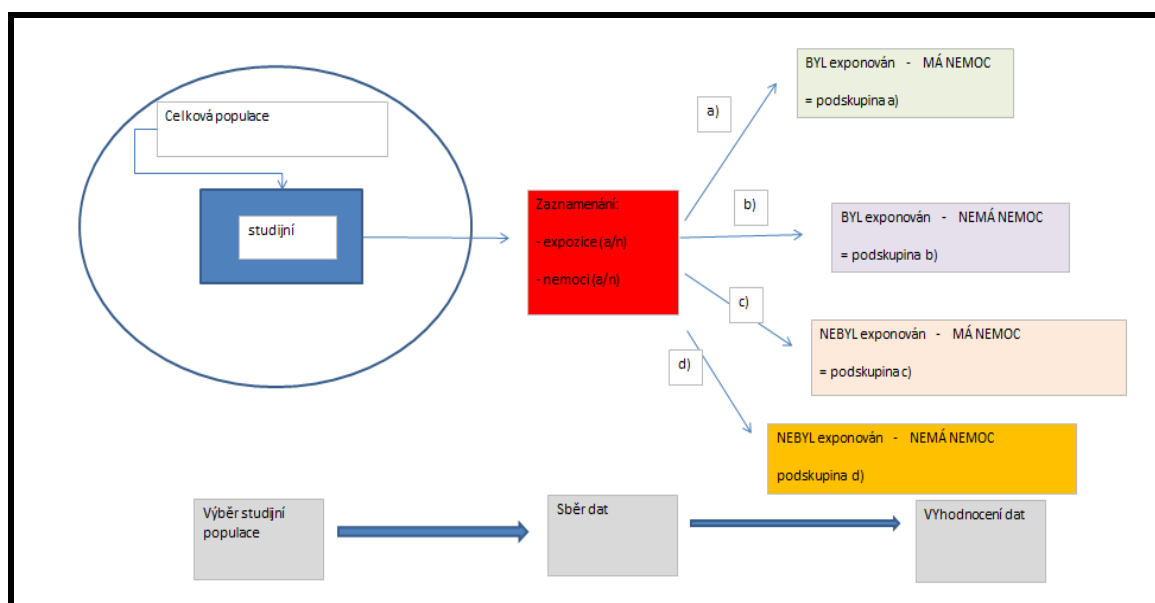
⁵⁶ BROWN, D. et al. Case 28-2013: A 52-Year-Old Man with cardiac Arrest after an Accute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 2013; vol. 369, p. 1047-1054;

2.5. Průřezová studie (cross sectional study)

Průřezová studie se označuje i jako prevalenční studie a jejím nejčastějším využitím je zjišťování toho, jak velká část populace trpí určitou nemocí. Umožňuje však i sledovat rozložení expozice v populaci a může být zdrojem hypotéz pro další výzkum.

2.5.1. Průřezová studie obecně

Průřezová studie spočívá v tom, že provedeme plánovaná měření (záznamy) expozice a nemoci u každého jedince v přibližně stejném čase. U každého subjektu tedy souběžně zaznamenáme expozici a nemoc. Při plánování průřezové studie postupujeme tak, že nejdříve definujeme selekční kritéria (inclusion criteria), poté na jejich základě vybereme studijní populaci a následně u každého jedince v této studijní populaci zaznamenáme hodnoty expozice určitému faktoru (tzv. *predictor variables*) a hodnoty charakterizující onemocnění (*outcome variables*). Typické uspořádání průřezové studie lze zaznamenat tímto způsobem:



Následuje již kalkulace, která umožňuje stanovit a porovnat:

- i) Prevalenci nemoci u exponovaných a neexponovaných:
$$\frac{a}{a+b} \quad \times \quad \frac{c}{c+d}$$
- ii) Prevalenci expozice u nemocných a u zdravých:

$$a/(a+c) \quad \times \quad b/(b+d)$$

Konkrétnější popis designu by mohl být tento:

- Jako prediktor si stanovíme hladinu cholesterolu v séru
- Jako výsledek si stanovíme scintigrafii zachycující okluzi koronárních tepen,
- Dne 16.9.2018 provedeme u vybrané studijní populace jednak odběr a analýzu krevního vzorku a jednak scintigrafii věnčité tepny.
- Podle získaných výsledků rozdělíme zkoumanou populaci do 4 skupin a provedeme výše uvedený výpočet.

Výhody průřezové studie spočívají v tom, že jde o design, který umožňuje sledovat a vyhodnocovat asociaci mezi pozorovanými jevy a stanovit i míru rizika. Nevýhodou je to, že oba jevy zachycujeme ve stejném časovém okamžiku – nemůžeme tedy konstatovat, který z nich je příčinou a který následkem.

2.5.2. Průřezová studie – konkrétní příklad

Příkladem průřezové studie může být studie nazvaná „**Hodnoty hematokritu predikují tloušťku intimy medie karotid u obézních pacientů s nealkoholovým postižením jater: průřezová studie**⁵⁷“. Cílem studie bylo ověřit posoudit, které hodnoty krve (neutrofilů, krevní destičky, hemoglobin atd.) jsou spojené se subklinickou aterosklerózou u obézních pacientů trpících nealkoholovým postižením jater (NAFD). Autoři studie za tímto účelem vyšetřili 100 obézních pacientů majících NAFD (kteří neměli žádné znaky KVN) a dopplerovskou ultrasonografií stanovili tloušťku jejich intimy medie u karotidy. Studie přinesla tyto průřezové hodnoty:

Nejúznamnější asociace

IMT (tloušťka intima Media)	Hematocrit	$\rho = 0.353$	$P = 0.003$
IMT	Hemoglobin	$\rho = 0.28$	$P = 0.004$

⁵⁷ TARANTINO, G., et al., Hematocrit Values Predict Carotid Intimal-Media Thickness in Obese Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, vol. 9, dostupné volně zde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937011/>

IMT	Platelets count	$\rho = 0.30$	$P = 0.0$
-----	-----------------	---------------	-----------

Výše uvedené údaje prokazují, že existuje vztah mezi hodnotou hematokritu a tloušťkou intimy medie karotid, a stejně tak mezi hodnotou hemoglobinu a tloušťkou intimy medie karotid u obézních pacientů s NAFLD. Studie tedy uzavírá, že hodnoty hematokritu spolu s věkem poukazují na počínající aterosklerózu (na kterou poukazuje právě tloušťka intimy medie karotid) a pokud budou tyto výsledky potvrzeny u větších kohort, mohla by být hodnota hematokritu přidána k rizikovým faktorům kardiovaskulárních onemocnění.

Studie dobře ilustruje výhody i nevýhody tohoto designu – je relativně levná, protože se týká jen menšího počtu subjektů, ale zároveň spíše poskytuje zdroj pro další testování hypotézy než že by prokazovala kauzalitu obou faktorů (hodnota hematokritu je příčinou počínající aterosklerózy).

2.6. Studie případů a kontrol (case – control study)

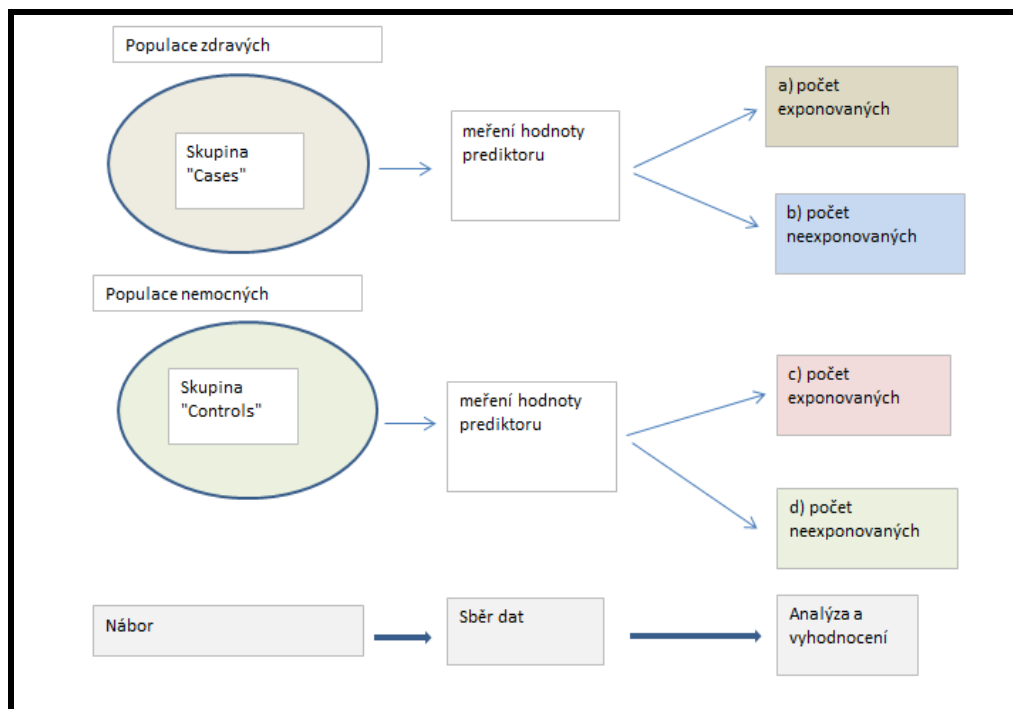
Studie případů a kontrol představuje retrospektivní design, jehož podstatou je ověřit pozorování tím, že vytvoříme dvě skupiny – skupinu případů (*cases*) a skupinu kontrol (*controls*) a následně pak porovnáme hodnotu expozice určitému faktoru mezi oběma skupinami.

2.6.1. Studie případů a kontrol obecně

Na počátku této metody epidemiologického výzkumu stojí situace, kdy výzkumník pozoruje určité onemocnění a povšimne si toho, že nemocní mají společné i to, že byli exponováni určitému faktoru. Rozhodne se tedy ověřit tuto hypotézu a nejvhodnějším designem pro takovéto ověření pozorování je právě studie případů a kontrol. Při plánování této studie výzkumník definuje selekční kritéria (*inclusion criteria*) pro populaci případů (*cases*), do níž budou zařazeni ti, kdo určitou nemocí trpí, a dále zařazovací kritéria pro skupinu kontrol (*controls*), do níž budou zařazeni ti, kdo danou nemocí netrpí. Poté výzkumník provede měření hodnot expozice u obou skupin a následně srovná výsledky. Pokud zjistí, že hodnoty expozic jsou vyšší u skupiny případů než u skupiny kontrol, potvrdí tím hypotézu, že mezi expozicí a nemocí existuje asociace. Výsledkem bude výpočet toho, jaký je

poměr nemoci mezi exponovanými jedinci a neexponovanými jedinci, a zjištěná hodnota představuje tzv. *odds ratio* (česky poměr šancí).

Graficky bychom mohli design studie případů a kontrol zachytit takto:



U studie případů a kontrol musíme dát pozor zejména na tyto okolnosti:

- Výběr skupiny případů: zde většinou vybíráme nemocné z určitého zdravotnického zařízení, ať již lůžkového, nebo ambulantního, a proto mohou být nemocní navštěvující dané zařízení do určité míry selektivně zkreslení⁵⁸.
- Definice nemoci: pro vytvoření skupiny případů je třeba dobře definovat nemoc. To není nikterak lehké, protože nemoc prochází různými stadii s různou intenzitou příznaků.
- Vytvoření kontrolní skupiny: ta by měla být především co možná nejbližší skupině studijní. Musíme tedy dbát na to, aby populační znaky sledované skupiny byly velmi podobné znakům skupiny kontrolní pokud jde o osoby (nemůžeme mít ve skupině případů 100% mužů a skupině kontrol 100% žen), čas, místo apod. Dále je pak důležité vymezit, jaké znaky charakterizují nepřítomnost nemoci u kontrolní skupiny. Protože například skutečnost, že

⁵⁸ ŽÁČEK, A.. Metody studia zdraví a nemocí v populaci. Praha: Avicenum, 1984, s. 323

kontrolní skupina by byla tvořena z části jedinci v latentním stádiu nemoci, by celý výzkum znehodnotila.

- Opatřování informací o expozici a nemoci: zdrojem velké části informací bude zdravotnická dokumentace. U té je třeba pomýšlet na možné chyby v jejím vedení, na formát dat zaznamenávaných v ní, na celkovou spolehlivost a přesnost.

2.6.2. Studie případů a kontrol – konkrétní příklad

Příkladem tohoto typu studie by mohla být proslulá studie INTERHEART⁵⁹, která je však mimořádně rozsáhlá globální studie a nehodí se pro stručný popis. Proto bych tento design uvedl na příkladu menší a jednodušší čínské studie nazvané „**Vztah mezi hladinami angiotensinového podobného proteinu 8 s dlouhým řetězcem a závažností onemocnění věnčitých tepen u čínských nediabetických pacientů: studie případů a kontrol**“⁶⁰. Tato studie vycházela z pozorování, že u pacientů s diabetem a zároveň i onemocněním koronárních arterií se vyskytuje výrazně vyšší hladina ANGPTL 8 (proteinu, který plní funkci hormonu a podílí se na regulaci metabolismu tuků) než je tomu u pacientů jen se samotným diabetem. Na základě tohoto pozorování formulovali autoři studie hypotézu, že výška hladiny ANGPTL 8 může mít spojitost se závažností onemocnění věnčitých tepen srdečních. Studii navrhli tak, že vybrali skupinu 80 čínských pacientů trpících onemocněním věnčitých tepen, a kontrolní skupinu 69 zdravých osob (n=149). Pacienti byli považováni za nemocné, pokud koronární angiografie ukázala více než 50% stenózních lézí na nejméně jedné z koronárních arterií, a závažnost onemocnění pak byla klasifikována podle Gensini risk skóre. Následně byla u obou skupin změřena hodnota ANGPTL8 prostřednictvím EIA (*Enzyme-linked immunoassay kit*). Výsledkem bylo zjištění, že hodnoty hladiny ANGPTL8 u pacientů s onemocněním koronárních arterií (665,90 pg/ml) byly významně vyšší než u kontrolní skupiny (462,27 pg/ml).

⁵⁹ Jejím autorem je Salim Yusuf, který byl v roce 2018 mj. hostem 3. LF UK. Hlavní publikací z této studie je článek Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study, dostupný zde: <https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2804%2917018-9.pdf?code=lancet-site#sec155960060e3070>

⁶⁰ Jiao, X., et al., Association between circulating full-length angiotensin-like protein 8 and non-high-density lipoprotein cholesterol levels in Chinese non-diabetic individuals: a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*, 2018, vol. 17, dostupné volně zde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30021605>

ANGPTL8 lze tedy označit za samostatný rizikový faktor onemocnění věnčitých tepen a existuje pozitivní asociace mezi hladinou ANGPTL8 a závažností onemocnění.

2.7. Kohortová studie (*cohort study*)

Kohortová studie je odvozena od názvu římské vojenské jednotky (kohorta) a toto obrazné pojmenování vojenskou terminologií velmi dobře vystihuje podstatu tohoto designu: jde vlastně o sledování osudů uniformizované skupiny osob, které „pochodují v šiku“ z bodu A v čase T₁ do bodu B v čase T₂, přičemž předmětem našeho zájmu jsou i ztráty, ke kterým dochází cestou a které se snažíme minimalizovat.

2.7.1. Kohortová studie obecně

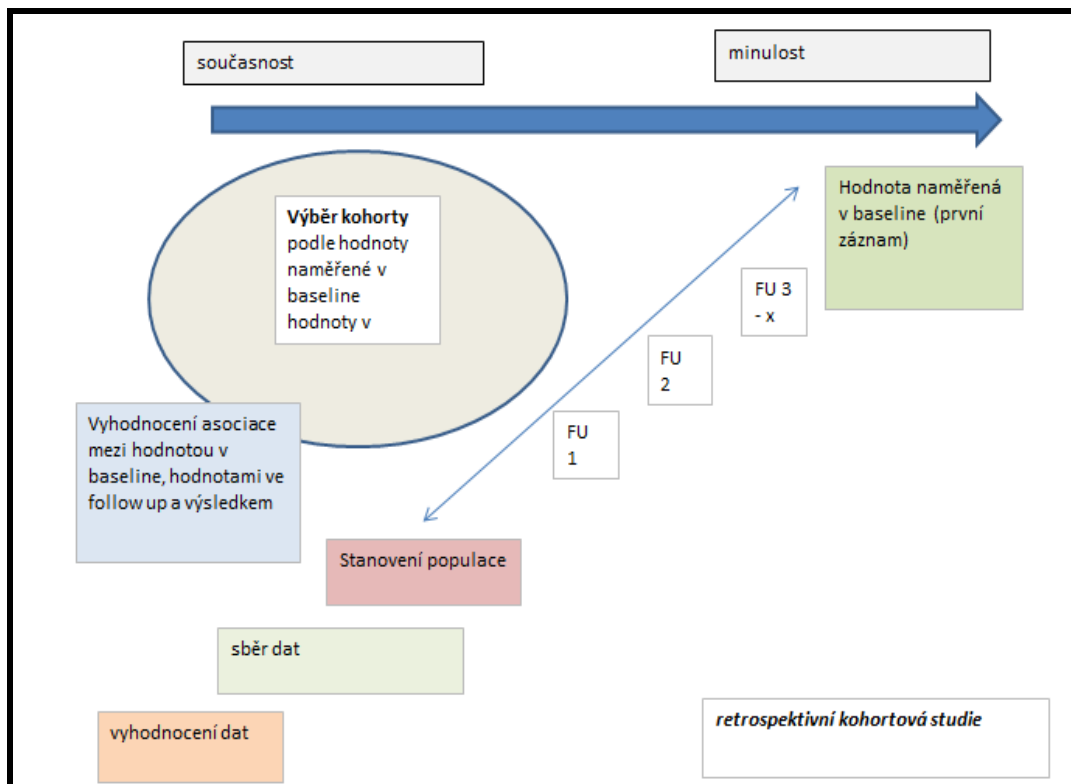
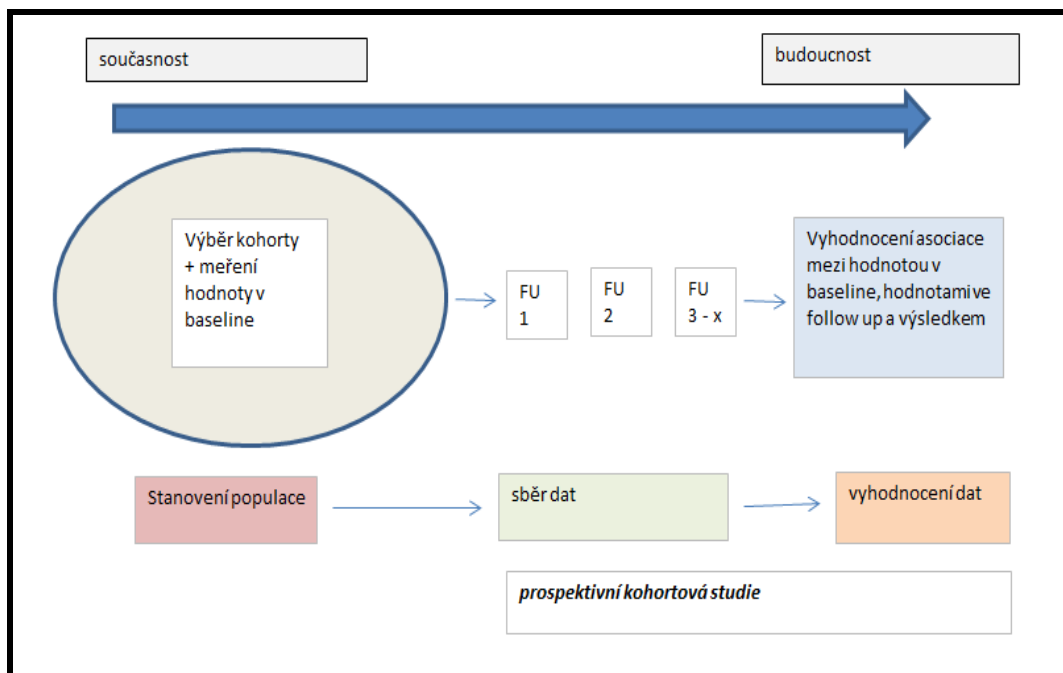
Kohortová studie je někdy označována synonymem longitudinální studie⁶¹ s tím, že se řadí ke studiím zaměřeným na prokázání kauzality (vztahu příčina – následek). Kohortová studie spočívá v tom, že ze základní populace získáme určitý (relativně velký) zkušební soubor, který dlouhodobě sledujeme. Na rozdíl od průřezové studie nám tedy kohortová studie umožňuje stanovit incidenci onemocnění. Kohortové studie zpravidla rozdělujeme na prospektivní a retrospektivní. U **prospektivní kohortové studie** výzkumník postupuje „po proudu času“ tak, že nejdříve vybere skupinu účastníků (kohortu), zaznamená hodnoty výchozích parametrů při zahájení studie (*baseline values, resp. predictor variables*) a následně kohortu sleduje v rámci tzv. follow – up a provádí průběžná měření a zaznamenává výskyt „výstupových příhod, které byly předem stanoveny“⁶² (*end points, outcomes*). U **retrospektivní kohortové studie** pak postupuje výzkumník naopak „proti proudu času“ tak, že vybere kohortu na základě toho, že v minulosti byly u jejích příslušníků naměřeny určité hodnoty prediktorů (výchozích parametrů, *baseline values*). Výzkumník pak dohledá historická data o průběžném měření prediktorů (jsou-li k dispozici), časech, kdy nastaly výstupové případy a následně pak (nyní již v současnosti) u kohorty provede závěrečné měření výsledku (*outcome, resp. výstupové příhody*). Oběma typům je pak

⁶¹ Viz např. ROSOLOVÁ, H., a kol., Preventivní kardiologie v kostce. Praha: AXONITE, 2013, s. 34

⁶² Pojem použit dle ROSOLOVÁ, H., a kol., Preventivní kardiologie v kostce. Praha: AXONITE, 2013, s. 35

společné statistické vyhodnocení míry asociace (vztahu) mezi hodnotami prediktoru a hodnotami výstupových případů.

Graficky bychom opět mohli věc znázornit takto:



Výše uvedený design nám umožní následující výpočty:

- Riziko (risk): to stanovíme jako poměr mezi počtem osob, u kterých nastalo onemocnění (nastala výstupová příhoda) a počtem osob v kohortě.
- Poměr šancí (odds ratio): ten stanovíme jako poměr počtu osob u kterých v kohortě nastalo onemocnění a počtu osob, u kterých onemocnění nenastalo.
- Relativní riziko: to stanovíme jako poměr rizika u osob s určitou hodnotou prediktoru a rizika u osob v kohortě s jinou hodnotou prediktoru. Pokud například jako hodnotu prediktoru zvolíme „1“ pro kuřáky a „2“ pro nekuřáky a jako výstupovou příhodu zvolíme infarkt myokardu, pak relativní riziko bude stanoveno jako riziko AIM u kuřáků/riziko AIM u nekuřáků (1/2).
- Incidence: tu stanovíme jako počet onemocnění osob v kohortě vzniklých za určitou jednotku času.

2.7.2. Kohortová studie – konkrétní příklad

Ve skupině kohortových studií se nabízí řada proslulých studií, které měly právě tento design – vybrat nich lze například Framinghamskou studii. Tato studie do určité míry stále ještě probíhá a jsou jí věnovány průběžně aktualizované webové stránky: <https://www.framinghamheartstudy.org/>. V samotných počátcích Framinghamské studie v roce 1948 si výzkumníci položili otázku spojitosti mezi určitými rizikovými faktory a KVO. Jako základní populaci vybrali malé město v USA s počtem obyvatel kolem 30 000. Z těchto obyvatel následně vybrali skupinu (kohortu) celkem 5 127 zdravých (tzn. nejevících znaky KVO) osob ve věku mezi 30 až 62 lety. Tuto skupinu následně sledovali, jednak na základě dvouletých prohlídek, a dále pak denním sledováním hospitalizací v jediné nemocnici v daném městě. Ke sledovaným znakům patřily kromě výstupů (tj. kardiovaskulárních onemocnění) i jejich prediktory (exposures), z nichž lze zmínit kouření, fyzickou aktivitu, vysoký TK, vysokou hladinu cholesterolu a další. Sledování kohorty a průběžné vyhodnocování výsledků vedlo k závěrům, které lze popsat na této časové ose: v roce 1960 bylo zjištěno, že cholesterol vede k vyššímu riziku KVO; v roce 1961 bylo prokázáno zvýšené riziko u vysokého TK a hladiny cholesterolu, v roce

2010 byla spánková apnoe určena jako rizikový faktor mrtvice. Z Farminghamské studie se stala vlajková loď epidemiologického výzkumu v kardiologii a vedla k celé řadě publikací. Z dnešního zpětného pohledu se mohou původní poznatky jevit jako banální (například vztah mezi cholesterolem a srdečními onemocněními patří k všeobecným znalostem). Bylo by ale chybou takto studii hodnotit – ostatně nejlepším argumentem jen to, že tato studie dodnes přináší nové výsledky, například i v oblasti genetické medicíny.

2.8. Randomizovaný experiment (randomized trial)

Randomizovaný pokus patří ke zlatému standardu epidemiologických důkazů. Podobně jako kohortová studie umožňuje prokázat sílu asociace i kauzalitu, navíc však umožňuje vyhnout se či alespoň minimalizovat **vliv confoundingu** (tzn. omylu způsobeného tím, že příčinou následku nebyl jev, který jsme označili, ale byl jím ve skutečnosti jiný jev, vyvolávající jak příčinu, tak i následek – příkladem může být toto: mylně jsme se domnívali, že vyšší cholesterol způsobuje vyšší míru onemocnění na ICHS – ve skutečnosti je příčinou obou jevů osobnost typu D⁶³, která jednak vede k vyšším hladinám cholesterolu v séru a jednak i k ICHS. Tomuto omylu může zabránit **randomizace**) a **vliv bias** (tzn. toho, že výsledek bude ovlivněn zaujetím, či zkreslením – příkladem může být to, že výzkumník mylně spatřuje v sonografickém vyšetření zlepšení zdravotního stavu u léčených pacientů díky podvědomému předpokladu, že léčba je účinná, protože je nová a drahá. Takovémuto zkreslení může zabránit **zaslepení**.)

2.8.1. Randomizovaný pokus obecně

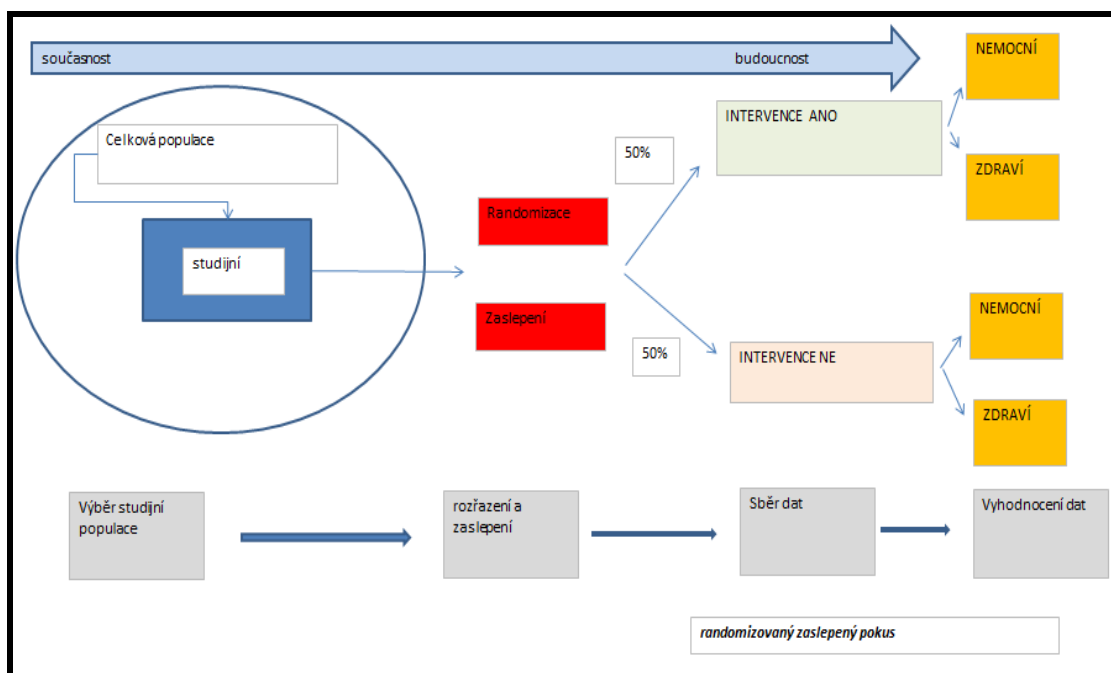
Ačkoliv se postupem času vyvinuly složitější designy randomizovaného pokusu, pro účely této práce zůstaneme u základního uspořádání, jímž je randomizovaný zaslepený kontrolovaný pokus. Princip tohoto uspořádání spočívá v tom, že výzkumník vybere skupinu vhodnou pro určitou intervenci, tu náhodně rozdělí do dvou skupin, jednu skupinu pak vystaví intervenci, druhou (kontrolní skupinu) naopak intervenci nevystaví a zároveň před účastníky utají, zda byli intervenci vystaveni anebo ne.

⁶³ Pojem použit dle ROSOLOVÁ, H., a kol., Preventivní kardiologie v kostce. Praha: AXONITE, 2013, s. 222. Jinak však jde jen o vlastní nedoloženou hypotézu uváděnou jen pro ilustraci.

Postup výzkumníka bude následující:

- a) Ze základní populace vybere studijní populaci.
- b) U studijní populace změří základní hodnoty a parametry (baseline values).
- c) Náhodně vybere skupinu, která bude exponována určitému zásahu (intervenci) a skupinu, která mu vystavena nebude (kontrolní skupina).
- d) Provede zaslepení (tzn. opatření, která neumožní subjektům zjistit, do jaké skupiny patří).
- e) Následně provádí intervenci, sleduje obě skupiny a provádí průběžná měření, která zaznamenává.
- f) Provede měření výsledných hodnot (outcome variables, endpoints).

Graficky lze randomizovaný zaslepený pokus zobrazit takto:



Protože na rozdíl od všech ostatních designů jsou v tomto uspořádání probandi (byť samozřejmě s jejich informovaným souhlasem) přímo podrobováni určité intervenci z rozhodnutí zkoušejícího, je třeba věnovat velkou pozornost jejich bezpečnosti. Proto se u toho typu studií sledují bezpečnostní informace (safety information) označované jako nežádoucí příhody (Adverse Event – AE), závažné

nežádoucí příhody (Serious AE, SAE), nežádoucí účinky (Adverse Reactions – AR) a závažné nežádoucí účinky (Serious Adverse Reactions – SAR). Aby bylo zajištěno jednotné a správné vyhodnocení bezpečnostních informací, je třeba používat pro jejich popis i jednotný jazyk (označení). Tomuto se říká kódování a toto kódování se provádí buďto podle slovníku MedDRA nebo podle slovníku WHO.

Dále je pak třeba zmínit několik dalších problematických bodů, na které je potřeba myslet již při návrhu uspořádání randomizovaného zaslepeného experimentu:

- Určení intervence: při stanovení typu a druhu intervence je třeba jednak nastavit přesné parametry (tzn. stanovit například dávku podávaného léku, přesný způsob podání, čas podání) a dále pak vhodně vyvážit parametry bezpečnosti a účinnosti.
- Volba subjektů studie (studijní populace): Pro volbu dostatečně velkého souboru se provádí statistický výpočet tzv. *sample size*. Vypočtenou velikost studijní populace není vždy jednoduché obsadit příslušným počtem vhodných účastníků. Nedříve je třeba provést stanovení tzv. vstupních (*inclusion*) a vylučujících (*exclusion*) kritérií. Vstupní kritéria představující kvantitativní i kvalitativní popis parametrů vhodného účastníka studie. Vylučovací kritéria naopak vyloučí potenciální účastníky, u kterých by mohlo být zvýšené riziko (např. kontraindikace), kteří by pravděpodobně nedodrželi léčbu apod. U potenciálních účastníků se provádí tzv. screening, kterým se potvrdí splnění zařazovacích a nesplnění vyřazovacích kritérií. Kvalitní screening může být velmi zatěžující, protože může obsahovat řadu náročných specializovaných vyšetření.
- Podmínky pro kontrolní soubor: Ideální by bylo, aby kontrolní soubor byl zcela bez účinné intervence, a to aniž by o tom tato skupina věděla. Zpravidla je možným řešením podání placebo. V řadě případů je však třeba, aby kontrolní soubor obdržel standardní léčbu (tzn. byl aktivně léčen, ale jiným než zkoumaným lékem).
- Randomizace: Postup pro randomizaci musí být navržen tak, aby byla vyloučena jakákoliv vědomá i nevědomá manipulace. V praxi může jít o jednoduché použití obálkové metody až po validovaný randomizační software

(IWRS).V každém případě důvěra v randomizaci je základním předpokladem úspěchu.

- Zaslepení: Praktické provedení zaslepení může být komplikované. Nejde jen o barvu, chuť a balení léku, ale i o řadu jiných doprovodných jevů (některé léky například mohou způsobovat žízeň, bolest hlavy, apod., což je u placeba poměrně těžké dosáhnout). Přitom zaslepení je stejně důležité jako sama randomizace a pochybení v této oblasti snižuje kvalitu studie.

2.8.2. Randomizovaný pokus – konkrétní příklad

Příkladem randomizovaného pokusu může být studie nazvaná „**Randomizovaný kontrolovaný pokus s eikosapentaenovou kyselinou u pacientů s onemocněním koronárních arterií léčených statiny**“⁶⁴. Cílem této studie bylo ověřit, zda příjem kyseliny eikosapentaenové (EPA) posílí regresi a stabilizaci koronárního plaku u pacientů, kteří jsou již léčeni statiny, a zda by toto opatření mohlo pomoci v sekundární prevenci onemocnění věnčitých tepen. Do pokusu bylo zařazeno celkem 241 pacientů, kteří měli buďto stabilní anginu pectoris nebo akutní koronární syndrom a podrobili se PCI. Tito pacienti byli následně randomizováni (náhodně rozděleni) do dvou skupin: kontrolní skupina byla označena zkratkou PTV a tito pacienti byli léčeni jen pitavastatinem v dávce 4 mg/den, a studijní skupina byla označena zkratkou PTV/EPA a její členové dostávali léčbu pitavastatinem (4 mg/den) a navíc jim byla podávána i EPA (1800 mg/den). Obě skupiny byly vyšetřeny intravaskulárním ultrazvukem (IVUS) na počátku pokusu a následně po 6 měsících a rovněž byla provedena řada laboratorních vyšetření. Tato vyšetření měla za cíl posoudit regresi či progresi koronárního plaku. Výsledkem pokusu bylo zjištění, že kombinovaná terapie PVT a EPA vedla k větší redukci koronárního plaku ve srovnání s monoterapií PVT a přidání EPA se tedy jeví jako slibná metoda ke snížení reziduálního rizika onemocnění koronární arterie v průběhu intenzivní statinové léčby. Výsledky pokusu dobře ilustruje tento graf:

⁶⁴ WATANABE, T., et al., A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *Journal of cardiology*. 2017, vol. 70, s. 537-544, dostupné zde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863874>

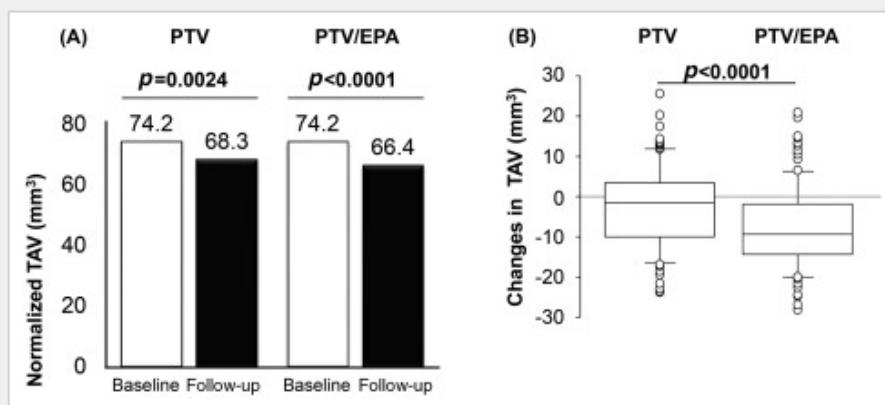


Fig. 1

(A) Comparisons of total atheroma volume between baseline and follow-up in each group. (B) Comparison of TAV reduction between PTV and PTV/EPA group. PTV, pitavastatin; EPA, eicosapentaenoic acid; TAV, total atheroma volume.

65

2.9. Metaanalýza a systematický přehled (systematic review, metaanalysis)

Systematický přehled a metaanalýzu můžeme řadit ke studiím, které využívají již shromážděná a zpracovaná data a na jejich základě opak staví dále. Do určité míry řeší zásadní problém Evidence Based Medicine, který spočívá v nemožnosti jedince obsáhnout šíři pramenů a kvantum dat produkované současným medicínským výzkumem.

2.9.1. Metaanalýza obecně

Uvádí se, že v roce 2000 bylo publikováno více prací zabývajících se randomizovanými pokusy než za celé desetiletí 1965-1975, a že internista, který by si chtěl udržet znalosti na úrovni roku 1972 (kdy bylo publikováno 4 000 000 článků z jeho oboru), by musel číst tempem 33 vědeckých prací za den⁶⁶. Jednou z metod, jak se tímto problémem alespoň částečně vyrovnat, je právě systematický přehled, který představuje shromáždění a kritické vyhodnocení studií zabývajících se určitou oblastí. Výzkumník si tedy formuluje určitou výzkumnou otázku a k

⁶⁵ WATANABE, T., et al., A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *Journal of cardiology*. 2017, vol. 70, s. 537-544, dostupné zde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863874>

⁶⁶ ŠMERHOVSKÝ, Z., a kol., *Medicína založená na důkazech z pohledu klinické epidemiologie*. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2007. S. 8

jejímu řešení použije výsledky studií, které se zabývaly danou problematikou již v minulosti. Pokud se systematický přehled obohatí o statistické vyhodnocení shromážděných dat z minulosti, jedná se o metaanalýzu (resp. lze říci, že metaanalýza je tou částí systematického přehledu, která spočívá v použití statistických metod zpracování a vyhodnocení dat z uskutečněných studií). Jakkoliv se zdá, že jde vlastně jen o prostudování vydané literatury, ve skutečnosti jde o náročnou metodu, která vyžaduje následující:

- 1) Stanovení jasné výzkumné otázky.
- 2) Definování metody výběru předchozích studií (zejména časového období kdy byly publikovány, zdroje publikací, použitého designu studií které budou zahrnuty, posouzení, na jakých populacích byly provedeny a řadu dalších otázek).
- 3) Získání přístupu ke všem identifikovaným původním studiím.
- 4) Nastudování původních studií a jejich kritické vyhodnocení.
- 5) Převedení dat z původních studií do jednotného formátu a zaznamenání do nové databáze.
- 6) Popis a plán statistických výpočtů provedených z původních dat.
- 7) Posouzení možných bias a jiných nežádoucích vlivů.

Systematický přehled je tedy náročnou technikou, která má výhody (relativně levný a rychlý postup a má vysokou důkazní hodnotu), ale je zároveň třeba překonat i nevýhody a výzvy (zejména vyhnout se zkreslení při výběru zdrojových studií a srovnávat pouze srovnatelné. Velkým problémem je i to, že nemáme žádný vliv na správnost původních dat z původních studií.).

2.9.2. Metaanalýza – konkrétní příklad

Příkladem metaanalýzy může být studie nazvaná „**Aspirin jako prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů bez klinických kardiovaskulárních onemocnění: metaanalýza randomizovaných pokusů**“⁶⁷. Cílem metaanalýzy bylo zodpovědět otázku, zda podávání aspirinu u

⁶⁷ BERGER, J et al., Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. American Heart Journal, 2011, Vol. 162, s. 115-123, dostupné zde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0031258/>

pacientů bez KVN má takové výhody, které převyšují zvýšené riziko krvácení. Autoři metaanalýzy postupovali tak, že nejdříve vyhledali již dříve publikované randomizované pokusy zkoumající tuto otázku. Autoři uvádějí, že počítačovým vyhledáváním (nijak blíže nespecifikováno) dohledali v období 1966-2005 celkem 6 publikovaných randomizovaných pokusů s aspirinem u osob nemajících KVO. Od roku 2005 vyhledáváním v databázích MEDLINE, Cochrane a EMBASE dohledali další 3 randomizované pokusy. Autoři však již neuvádějí jaká slova (vyhledávací řetězce) použili ani žádné další podrobnosti vyhledávání (například jazyky apod.), což může vypovídat o kvalitě metaanalýzy. Dále autoři provádí statistický přepočítání výsledků z uvedených 9 randomizovaných pokusů (zahrnujících celkem 102 621 účastníků, což je překvapivě vysoký údaj). Dospívají k závěru, že po přepočtu vykazují tyto pokusy statisticky významné 10% relativní snížení výskytu větších kardiovaskulárních příhod (major cardiac events) za současného statisticky významného 62% relativního zvýšení závažnějšího krvácení (major bleeding). Autoři tedy dospívají k závěru, že rozhodnutí, zda užívat aspirin jako prevenci prvního infarktu myokardu či mrtvice je složitou otázkou a vyvážení celkového rizika a přínosů vyžaduje pečlivé uvážení jak na straně lékaře, tak na straně pacienta.

Závěr

Tato práce nejdříve **vymezila pojem kardiovaskulárních onemocnění**, který připouští více možných přístupů. Tato práce použila jako vodítko zejména mezinárodní klasifikaci nemocí MKN-10, která uvádí onemocnění srdce a cév v kapitole IX a kategorizuje a řadí je do 10 základních oddílů. Zároveň je ale třeba připustit i oprávněnost jiných systematik, například těch použitých v učebnicích vnitřního lékařství či patofyziologie. Po úvodním vymezení KVO byla z takto velmi široké skupiny onemocnění vybrána ta, která mají buď vysokou závažnost, nebo vysoký výskyt. **Výběr** byl proveden tak, že byly srovnány statistiky výskytu kardiovaskulárních onemocnění z různých geografických celků a v různých časových řadách. Na základě toho bylo možné dospět k závěru, že rozdíly v použitých postupech, terminologii a struktuře statistik vedou k potřebě dále zúžit výběr pouze na skupinu mužů v ČR v roce 2016 a u této skupiny k nejzávažnějším (protože nejčastěji figurujícími jako příčiny úmrtí) řadí **akutní infarkt myokardu, srdeční selhání a ateroskleróza**. Takto zúžený výběr představuje již dostatečně úzkou a přitom reprezentativní skupinu KVN, která umožňuje naplnit další z cílů bakalářské práce, jímž je klinický popis vybraných onemocnění. Zobecnění této části bakalářské práce vede k závěru, že jako **přípravu na plánování výzkumných studií** je vhodné nejdříve se seznámit se zkoumanými onemocněními tak, že popíšeme stávající stav vědění v následující ose:

patofyziologie dané nemoci, její diagnostika, klinický obraz, stávající terapie, prognóza a komplikace. Tento minimální obsah poskytuje dobré východisko k plánu či četbě určité výzkumné studie. Zároveň je znalost těchto oblastí **nezbytným předpokladem čtení** výsledků jakýchkoliv studií. V další části se tato práce zaměřila na jádro svého předmětu, jímž byl **výčet a charakteristika jednotlivých epidemiologických metod** při výzkumu KVN. Nejdříve bylo potřeba srovnat epidemiologickou metodu práce s metodou klinickou. Tato práce dospěla k vyčlenění **5 základních rozdílů**, jimiž se od sebe obě metody liší. Dále se pak tato práce zaměřila na **vymezení vztahu epidemiologických výzkumných metod a tzv. Evidence Based Medicine**, která je současným převažujícím paradigmatem lékařské vědy. Tato práce formuluje důvody, které vedou k závěru, že jde o úzce propojené pojmy a epidemiologické metody výzkumu lze označit za pracovní nástroj EBM. Následně se tato práce věnuje **třídění a popisu jednotlivých epidemiologických výzkumných metod** a dospívá k následujícím závěrům. Ačkoliv existuje řada dalších doprovodných dělení, základní uspořádání výzkumných metod je umožňuje rozdělit na kazuistiku, sérii případů, studii případů a kontrol, průřezovou studii, kohortovou studii, kontrolovaný pokus a systematický přehled, resp. metaanalýzu. Jednotlivé designy byly pak následně doloženy konkrétními příklady již zrealizovaných studií, například proslulá Framinghamská studie posloužila jako příklad kohortové prospektivní studie. Z hlediska váhy důkazu přiznávané těmto typům studií lze uzavřít, že nejvýznamnější důkazní prameny jsou kontrolovaný pokus a metaanalýza. Ne všechny však přinášejí jednoznačné závěry – toto bylo ukázáno například na ukázce metaanalýzy, která otázku „má zdravý člověk užívat aspirin jako prevenci infarktu či mrtvice“ v zásadě nepřináší odpověď typu ANO/NE. Bakalářskou práci tak lze uzavřít tvrzením, že propracované epidemiologické metody jsou vynikajícím nástrojem pro obor preventivní i klinické kardiologie i veřejného zdravotnictví, při hodnocení jejich výsledků je však třeba zachovávat určitou míru kritičnosti a nepřebírat jejich závěry jen proto, že se spolehne na kvalitu nástroje samotného.

Souhrn

Bakalářská práce se zaměřuje na epidemiologické metody výzkumu kardiovaskulárních onemocnění. Na pozadí tří vybraných kardiovaskulárních onemocnění (AIM, srdečního selhání a aterosklerózy) ukazuje jednotlivé typy (designy) studií, a to konkrétně: kazuistiku, sérii případů, studii případů a kontrol, průřezovou studii, kohortovou studii, kontrolovaný pokus a systematický přehled, resp. metaanalýzu. U každého z těchto uspořádání nabízí konkrétní příklad již uskutečněné studie. Dále pak práce přináší vymezení epidemiologických metod ve vztahu ke klinické medicíně a popis spojitosti mezi epidemiologií a evidence based medicine.

Summary

This bachelor paper focuses on the epidemiological methods in the research of cardiovascular diseases. Using 3 cardiovascular diagnosis (acute myocardial infarction, heart arrest and atherosclerosis) as a background, it illustrates individual research designs (types of studies), namely: case report, case series, case-control study, cross-sectional study, cohort study, randomized (controlled) trial and systematic review/metaanalysis. Each of these designs is illustrated by the specific example of a previously performed study. The paper also observes the features distinguishing epidemiological and clinical approaches to medicine and discusses the relation between epidemiology and evidence base medicine (EBM).

Seznam použité literatury

Knihy:

HULLEY, S.. Designing CLINICAL RESEARCH. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013. 367 s., ISBN 978-1-60831-804-9

GORDIS, L.. Epidemiology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. 392 s., ISBN 978-1-4557-3733-8

ŽÁČEK, A.. Metody studia zdraví a nemocí v populaci. Praha: Avicenum, 1984. 401 s.,

ŠMERHOVSKÝ, Z., a kol., Medicína založená na důkazech z pohledu klinické epidemiologie. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2007. 245 s., ISBN 978-80-246-1314-7

ŠEJDA, J., a kol., Výkladový slovník epidemiologické terminologie. Praha: Grada Publishing, 2005. 117 s., ISBN 80-247-1086-4

KOLLÁROVÁ, H., a kol., Základy epidemiologické metodologie. Olomouc: Univerzita Palackého, 2014. 60 s., ISBN 978-80-244-4101-6

ROSOLOVÁ, H., a kol., Preventivní kardiologie v kostce. Praha: AXONITE, 2013. 246 s., ISBN 978-80-904899-5-0

NAVRÁTIL, L., a kol., Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory. Praha: Grada Publishing, 2017. 555 s., ISBN 978-80-271-0210-2

KÖLBEL, F., a kol., Praktická kardiologie. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2011. 301 s., ISBN 978-80-246-1962-0

BULAVA, A., Kardiologie pro nelékařské zdravotnické obory, Praha: Grada Publishing, 2017, 223 s., ISBN 978-80-271-0468-0

Pometlová, M. a kol., Fyziologie a patofyziologie oběhového systému. In ROKYTA, R., a kol., Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi. Praha: Grada Publishing, 2015. 301 s., ISBN 978-80-247-4867-2

články v časopisech:

PIEPOLI, M., et al., ESC Scientific Document Group; 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention

in Clinical Practice, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 29, 1 August 2016, Pages 2315–2381, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>

BROWN, D. et al. Case 28-2013: A 52-Year-Old Man with cardiac Arrest after an Accute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 2013; vol. 369, p. 1047-1054;

TARANTINO, G., et al., Hematocrit Values Predict Carotid Intimal-Media Thickness in Obese Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study. *Frotiers in Endocrinology*, 2018, vol. 9, dostupné volně zde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937011/>

Jiao, X., et al., Association between circulating full-length angiopoietin-like protein 8 and non-high-density lipoprotein cholesterol levels in Chinese non-diabetic individuals: a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*, 2018, vol. 17, dostupné volně zde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30021605>

WATANABE, T., et al., A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *Journal of cardiology*. 2017, vol. 70, s. 537-544, dostupné zde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863874>

BERGER, J et al., Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *American Heart Journal*, 2011, Vol. 162, s. 115-123, dostupné zde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0031258/>

internetové zdroje:

<https://www.framinghamheartstudy.org/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

<http://www.who.int/classifications/icd/en/>

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>

<http://www.who.int/classifications/icd/en/>

<http://circ.ahajournals.org/content/early/2017/01/25/CIR.0000000000000485.long>

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>