

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce



Kardiovaskulární onemocnění a kouření

Léčba závislosti na tabáku a kardiovaskulární riziko

MUDr. Kamila Zvolská

2013

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Preventivní medicína

Předseda oborové rady: doc. MUDr. Alexander Čelko, CSc.

Školící pracoviště: Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky,
1. LF UK a VFN v Praze

Školitel: doc. MUDr. Eva Králíková, CSc.

Konzultant: prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

OBSAH

ABSTRAKT (CZ)	...	4
ABSTRACT (EN)	...	5
1. ÚVOD	...	7
1.1. Definice závislosti na tabáku	...	7
1.2. Epidemiologie KVO a kouření – souvislosti ...		8
1.3. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění	...	8
1.4. Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů KVO v české populaci	...	9
1.5. Kouření jako rizikový faktor KVO	...	9
1.6. Pokles KV rizika po zanechání kouření	...	10
1.7. Léčba závislosti na tabáku u pacientů s KVO	...	10
1.8. Prevalence kouření u osob se zvýšeným KV rizikem	...	10
2. HYPOTÉZA A CÍLE PRÁCE	...	11
3. METODIKA	...	11
4. VÝSLEDKY	...	13
5. DISKUZE	...	15
6. ZÁVĚRY	...	16
7. POUŽITÁ LITERATURA	...	17

ABSTRAKT (CZ)

Úvod: Závislost na tabáku patří mezi čtyři nejvýznamnější rizikové faktory (RF) kardiovaskulárních (KV) onemocnění (KVO).

Cíl práce: analýza KV rizika pacientů-kuřáků našeho Centra pro závislé na tabáku.

Metodika: Retrospektivní posouzení přítomnosti KVO, RF KVO a úroveň KV rizika podle metody SCORE u našich pacientů – kuřáků z let 2007 - 2009 (N = 1349, 52,2 % mužů, věkové rozmezí 25-64 let, průměrný věk $44 \pm 11,7$). KV riziko bylo hodnoceno také po roce od vstupní návštěvy včetně nově diagnostikovaných RF KVO, abstinence od kouření byla validizována oxidem uhelnatým ve výdechu. Výsledky byly porovnány s hodnotami kuřáků ve studii postMONICA (N = 1122, 54,5 % mužů, průměrný věk 46 ± 11).

Výsledky: Oproti kuřákům v obecné populaci mělo významně více našich pacientů automaticky vysoké KV riziko a KVO. Srovnatelný byl výskyt diabetu 2. typu a u kuřáků bez automaticky vysokého KV rizika výskyt hypertenze a dyslipidémie. Významně méně pacientů Centra bez automaticky vysokého rizika bylo obézních, významně méně riziková byla i rodinná anamnéza. Do Centra přišlo významně více žen s nízkým počtem RF a významně méně mužů ve věku 55-59 a žen ve věku 55-64 se SCORE ≥ 5 %. Úspěšnost pacientů se SCORE < 5 % byla 44,3 % (254/574) a 41,2 % u pacientů s vysokým KV rizikem (105/255, $p=0,41$). KV riziko nebylo prediktorem abstinence po roce. Dyslipidémie byla nově zjištěna u 62,5 % osob (223/357).

Závěr: Vysoce rizikovní pacienti mají stejnou šanci přestat kouřit jako pacienti s nízkým KV rizikem. Intenzivní léčba závislosti na tabáku by měla být dostupná a doporučovaná i v rámci KV prevence a léčby.

Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění; rizikové faktory; nikotinová závislost; odvykání kouření; určení rizika; časná intervence

ABSTRACT (EN)

Introduction: Tobacco dependence is one of the four major risk factors (RF) of cardiovascular (CV) disease (CVD).

Objective: Analysis of CV risk of patients of our Center for Tobacco-Dependent.

Methods: A retrospective assessment of the presence of CVD, RF for CVD and CV risk level according to the SCORE method in our patients - smokers in the period 2007 - 2009 (N = 1,349, 52.2% males, age range 25-64 years, mean age 44 ± 11.7). CV risk was also evaluated one year after the baseline visit including newly diagnosed CVD RF. An abstinence from smoking was validated by carbon monoxide in expired air. Results were compared to those of smokers in the study postMONICA (N = 1,122, 54.5% men, mean age 46 ± 11).

Compared to the general population of smokers (postMONICA) significantly more Center patients had automatically high CV risk and CVD. The prevalence of type 2 diabetes was comparable as well

as prevalence of hypertension and dyslipidemia in smokers without automatically high CV risk. Significantly fewer Center patients without automatically high CV risk were obese. Family history showed also significantly lower risk. Significantly more women with low RF and significantly fewer men aged 55-59 and women aged 55-64 with SCORE \geq 5% came to the Center. Success rate of Center patients with SCORE < 5 % was 44.3 % (254/574) and 41.2 % in patients with high CV risk (105/255, p=0.41). CV risk was not predictive factor of abstinence after one year. Dyslipidemia was newly detected in 62.5 % of subjects (223/357).

Conclusion: High-risk patients have the same chance to quit smoking as patients with low CV risk. Intensive tobacco dependence treatment should be available and recommended in the CV prevention and treatment.

Keywords: cardiovascular disease; risk factors; nicotine dependence; smoking cessation; risk assessment; early medical intervention

1. ÚVOD

1.1. Definice závislosti na tabáku

Závislost na tabáku je chronické onemocnění charakterizované relapsy a remisemi [1], které lze vykázat podle Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů 10. revize kódem F17 [2]. Bez léčby dokáže přestat jen velmi malé procento kuřáků [1].

Základními účinnými principy je poskytování krátké intervence při každém klinickém kontaktu, psychoterapie a účinná farmakoterapie, jejichž kombinace zvyšuje účinnost léčby [1].

Centra pro léčbu závislosti na tabáku (pracující po vzoru Nicotine Dependence Center na Mayo Clinic, Rochester, MN, USA) vznikají v České republice systematicky od roku 2005 (v současnosti 42 center), a to zejména při pneumologických, interních nebo kardiologických klinikách ve větších nemocnicích. K dispozici je speciální internetový elektronický systém, který může být použit jako elektronická zdravotní dokumentace a kde lze všechny údaje shromažďovat k analytickému zpracování (v roce 2012 bylo v systému asi 5000 pacientů). Referenční centrum pro léčbu tabákové závislosti (Centrum) při III.interní klinice 1.LF UK a VFN v Praze je nejvytíženější z republiky a jako jediné funguje po celou pracovní dobu - za rok je zde léčeno cca 450 nových pacientů.

1.2. Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění a kouření – souvislosti

Kouření nebo užívání tabáku je společně s vysokým krevním tlakem, diabetem mellitem 2. typu a hypercholesterolémií jedním z hlavních preventabilních rizikových faktorů kardiovaskulární (KV) morbidity a mortality. Léčba závislosti na tabáku je tedy důležitou součástí prevence a léčby KVO [3].

Každý rok způsobují KVO v Evropě více než 4 miliony úmrtí, což představuje 47 % všech úmrtí obyvatel tohoto kontinentu [4]. V Evropské unii (EU) byla KVO v roce 2010 příčinou smrti 1,9 milionu osob, tedy 39,2 % všech úmrtí v EU.

V České republice (ČR) jsou KVO také nejčastější příčinou všech úmrtí, a to i do věku 65 let. Pozitivní vývoj v ČR v následujících deseti letech (v roce 2010 standardizovaná úmrtnost na KVO v ČR 424,1 na 100 tis. obyvatel u mužů, 282,4 na 100 tisíc obyvatel u žen) s odstupem kopíruje i vývoj západoevropských zemí (v roce 2010 u mužů EU15 203,2 na 100 tisíc obyvatel, u žen 134,3 na 100 tisíc obyvatel), tedy KV mortalita zůstává vůči státům EU 15 přibližně dvojnásobná [5].

Podle projektu MONICA byl pokles mortality na ICHS způsoben ze 2/3 poklesem incidence, která je ovlivněna rizikovým profilem obyvatelstva, a ve zbývající třetině zlepšeným přežíváním, které je důsledkem lepší léčby [6].

1.3. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění

Mezi nemodifikovatelné rizikové faktory (RF) patří věk, pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza a KVO v osobní anamnéze. Základní

modifikovatelné RF jsou arteriální hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus a kouření. Dalšími RF jsou obezita, trombogenní RF, nízká fyzická aktivita, užívání orální hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie, nízký socioekonomický status a nízké vzdělání [7].

1.4. Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů KVO v české populaci

V ČR od roku 1985 výrazně poklesly průměrné hodnoty cholesterolemie a průměrného systolického i diastolického krevního tlaku, což přispívá k poklesu úmrtnosti na KVO, zejména cévní mozkovou příhodu (CMP). Zlepšila se léčba a kontrola hypertenze a dyslipidémie [8]. Prevalence diabetu rok od roku roste, asi 8 % z celkového počtu obyvatel ČR bylo v roce 2010 léčeno pro cukrovku [9]. V mužské populaci se od r. 1985 počet kuřáků snížil (z 49,2 % na 34,0 %, $p < 0,001$), u žen se prevalence kouření nezměnila (23,4 % v roce 2010). Prevalence kouření v ČR (29,3 %) je v porovnání s vyspělými západními zeměmi, kde kouří 15 až 25 %, u mužů, vysoká, což přispívá k vysoké KV morbiditě a mortalitě v ČR [10].

1.5. Kouření jako rizikový faktor KVO

Kouření zvyšuje riziko ICHS 2-4x, riziko vzniku nefatálního akutního infarktu myokardu (AMI) 3x a riziko náhlé srdeční smrti 2,3x [11]. Kuřáci po prodělaném akutním koronárním syndromu (AKS) jsou ve 2x vyšším riziku restenózy nebo úmrtí na KVO [12, 13]. Kouření zvyšuje riziko ischemické CMP (RR 1,5 - 2,6) a symptomatické ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) [14, 15]. Kouření je spojeno s arteriální hypertenzí v závislosti na dávce,

zvysuje riziko rozvoje diabetu a zhoršuje inzulinovou rezistenci, negativně ovlivňuje metabolismu lipoproteinů [16, 17, 18]. Aktivní i pasivní kouření způsobuje endoteliální dysfunkci, hyperkoagulační stav vedoucí k trombóze (aktivace a agregace destiček, aktivace koagulačních faktorů, zvýšení hladiny fibrinogenu, zvýšení hladiny tkáňových faktorů, počtu leukocytů a D-dimery, viskozitu plazmy) [19].

1.6. Pokles KV rizika po zanechání kouření

Po zanechání kouření se riziko KVO snižuje velmi brzy, v řádu dnů o třetinu, po roce abstinence klesá zvýšené riziko ICHS způsobené kouřením na polovinu. Riziko opakovaného IM klesá na úroveň rizika nekuřáků s ICHS za 2-3 roky po zanechání kouření. U osob, které přestanou kouřit po IM, se mortalita z jakýchkoli příčin sníží o 36 % [20].

1.7. Léčba závislosti na tabáku u pacientů s KVO

K dispozici jsou údaje o bezpečnosti náhradní terapie nikotinem u pacientů se stabilní ICHS, i po akutním koronárním syndromu [21]. Vareniklin je účinný při odvykání kouření u kuřáků se stabilním KVO, dobře tolerovaný, nezvyšující KV příhody a úmrtnost, stejně jako bupropion [22].

1.8. Prevalence kouření u osob se zvýšeným KV rizikem

Studie EUROASPIRE II ukázala, že více než polovina koronárních pacientů, kteří kouřili v době jejich příhody, byla po roce stále kuřáky. U pacientů s vysokým KV rizikem identifikovaných ve všeobecné praxi kouří téměř 90 % i poté, co byla zahájena terapie ke

snížení KV rizika. V Evropě se prevalence kouření u vysoce KV rizikových pacientů odhaduje na 20 %. Prevalence kouření u mladých pacientů s AKS je 77 % [23].

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Hypotéza 1: výskyt rizikových faktorů KVO bude mezi pacienty našeho Centra vyšší než v běžné populaci jednak pro samotný vliv užívání tabáku, jednak proto, že pacienti jsou k nám doporučováni jinými lékaři VFN, tedy jsou již léčeni pro jiná onemocnění.

Hypotéza 2: Centrum hraje významnou roli v komplexní KV prevenci.

3. METODIKA

Retrospektivně jsme porovnávali studijní soubor kuřáků – pacientů Centra a kontrolní soubor 1122 kuřáků reprezentativního vzorku české populace (studie postMONICA) z hlediska přítomnosti KVO a dalších KV rizikových faktorů. Studijní soubor tvořilo 1349 po sobě jdoucích pacientů (52,2 % mužů) ve věku 25-64 let (průměrný věk $44 \pm 11,7$ roků) z období 1/2007 - 12/2009. Uváděná abstinence byla vždy validizovaná měřením CO ve vydechovaném vzduchu při každé kontrole. Studijní soubor jsme považovali za specifickou populaci kuřáků, kteří chtějí přestat kouřit.

Kontrolní soubor se skládal ze všech kuřáků ve věku 25-64 let ($n = 1122$, 54,5 % mužů, průměrný věk 46 ± 11 let) z průřezové studie postMONICA. V této studii byl 1% vzorek populace ve věku 25-64 let náhodně vybraných osob z devíti okresů ČR v letech 2006-2009.

Do studie bylo zahrnuto 990 pravidelných denních kuřáků (554 mužů) a 132 příležitostných kuřáků (58 mužů). Kuřáctví nebylo validizováno.

Oba soubory jsme porovnávali v těchto parametrech:

- 1) Podíl pacientů s automaticky vysokým KV rizikem.
- 2) Výskyt vybraných KV rizikových faktorů a jejich kombinací u ostatních pacientů bez automaticky vysokého KV rizika obou souborů (1181 pacientů ze studijního souboru a 1022 pacientů z kontrolního souboru): arteriální hypertenze, dyslipidémie, obezita, centrální obezita, pozitivní rodinná anamnéza.
- 3) Úroveň KV rizika podle metody SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) [24] pro věkové kategorie 50-54 a 55-59 let u mužů bez automaticky vysokého KV rizika a 55-59 a 60-64 let u žen bez automaticky vysokého KV rizika.

Do další analýzy jsme ze studijního souboru zařadili 1334 pacientů (52,2 % mužů) ve věku 25-64 let (průměrný věk 44 ± 12 let), kteří přišli do Centra alespoň na první návštěvu a kontrolní návštěvu po roce od zanechání kouření (den D). Retrospektivně jsme u pacientů bez automaticky vysokého KV rizika hodnotili úroveň KV rizika pomocí metody SCORE. Validizovaná (CO ve výdechu) abstinence po roce byla stanovena u všech pacientů, kteří byli rozděleni dle KV rizika. Sledovali jsme, jak se jednotlivé podskupiny lišily v závislosti na některých možných prediktivních parametrech jako je věk, pohlaví, denní spotřeba cigaret, Fagerströmův test závislosti na cigaretách (FTCD), počet kontrolních návštěv, úroveň vzdělání, další

vybraná onemocnění a délka užívání doporučené farmakoterapie. U pacientů Centra jsme dále hodnotili záchyt hypertenze (systolický TK ≥ 140 nebo diastolický TK ≥ 90 mm Hg), dyslipidémie (celkový cholesterol ≥ 5 mmol/l a/nebo LDL-cholesterol ≥ 3 mmol/l a/nebo triglyceridy ≥ 1.7 mmol/l) a obezity (body mass index ≥ 30).

4. VÝSLEDKY

V porovnání s kontrolním souborem mělo signifikantně více pacientů Centra automaticky vysoké KV riziko (12,5 %, 169/1349, resp. 8,9 %, 100/1122, $p=0,004$) a KVO (7,1 %, 96/169, resp. 4,1 %, 46/100, $p=0,001$). Prevalence předčasného výskytu KVO u mužů ve studijním souboru byla signifikantně vyšší než u mužů kontrolního souboru (6,0 %, 42/704, resp. 3,4 %, 21/612, $p=0,028$). Prevalence diabetu 2. typu byla v obou souborech srovnatelná (5,6 %, 75/1349, resp. 5,2 %, 58/1122, $p=0,742$). Pacienti Centra bez automaticky vysokého KV rizika měli signifikantně méně často obezitu (22,0 % mužů, 131/595, resp. 29,7 % mužů, 160/539, $p=0,003$ a 14,4 % žen, 82/570, resp. 26,7 % žen, 129/483, $p<0,001$), centrální obezitu u žen (31,1 %, 174/559, resp. 43,5 %, 210/483, $p < 0,001$) a pozitivní rodinnou anamnézu (5,6 % mužů, 30/539, resp. 9,1 % mužů, 49/539, $p=0,035$ a 4,3 % žen, 22/514, resp. 9,7 % žen, 47/483, $p=0,001$). Signifikantně méně bylo mužů Centra ve věku 55-59 let se SCORE ≥ 5 % (89,2 %, 33/37, resp. 98,9 %, 92/93, $p=0,023$) a žen ve věku 55-59 let (0 %, 0/52, resp. 16,0 %, 12/75, $p=0,001$) a 60-64 let (48,6 %, 18/37, resp. 80,0 %, 36/45, $p=0,005$).

Úspěšnost pacientů Centra se SCORE < 5 % po roce ode dne D byla 44,3 % (254/574) a 41,2 % u pacientů s vysokým KV rizikem (105/255, p=0,41). Úspěšnost u pacientů s KVO (96) byla 36,5 % (35/96) u všech pacientů (p = 0,181), resp. 44,3 % (35/79) u pacientů, kteří absolvovali minimálně 3 návštěvy (p = 0,807) ve srovnání s pacienty se SCORE < 5 %. V porovnání s pacienty se SCORE < 5 % kouřili pacienti s vysokým KV rizikem signifikantně více cigaret denně, signifikantně častěji trpěli dalším vybraným onemocněním (CHOPN, astma, roztroušená skleróza nebo nádorové onemocnění), měli častěji pouze základní vzdělávání, byli starší, častěji muži, méně jich mělo více než 6 návštěv během roku a méně často užívali doporučenou farmakoterapii po dobu alespoň 3 měsíců. Vícerozměrná logistická regrese ukázala, že KV riziko (OR 0,97; 95 % CI (0,56-1,70), p=0,92), věk při první návštěvě, FTCD, úroveň vzdělání a vybraná onemocnění nebyly prediktory úspěšné abstinence po jednom roce. Naopak mužské pohlaví, počet kontrolních návštěv větší než 6 a užívání doporučené farmakoterapie alespoň 3 měsíce bylo asociováno s abstinencí po roce.

Kvůli vysokým hodnotám TK opakovaně naměřených v Centru (viz hodnoty TK v kapitole 3) bylo 3,1 % pacientů (42/1334) odesláno ke svému lékaři. 64,3 % z těchto pacientů (27/42) bylo bez předchozí anamnézy arteriální hypertenze a 16,6 % (7/42) mělo SCORE \geq 5 %. Dyslipidémie (celkový cholesterol \geq 5 mmol/l a/nebo LDL-cholesterol \geq 3 mmol/l a/nebo triglyceridy \geq 1,7 mmol/l) byla zjištěna u 62,5 % osob (223/357) bez předchozí anamnézy dyslipidémie, kteří byli v Centru odesláni na krevní odběr. 4,2 %

pacientů (56/1334) souhlasilo s odesláním do obezitologické ambulance.

Na otázku „Odkud jste se o nás dozvěděl/a“ odpovědělo 46,9 % pacientů s KVO (45/96), že byli doporučení lékařem. V populaci primární prevence to bylo 22,7 % (284/1253).

5. DISKUZE

Je pozitivní, že podíl kuřáků s automaticky vysokým KV rizikem, kteří se přišli léčit do Centra, byl významně vyšší než v obecné populaci kuřáků. Tito pacienti častěji hledají odbornou pomoc, anebo jsou častěji odkazováni na Centra. Také vyhodnocení odpovědí pacientů na dotaz „Odkud jste se o nás dozvěděl/a?“ naznačuje, že pacienti sekundární prevence jsou lékaři do Centra doporučováni častěji. Pacienti s DM 2.t. ale častěji odvykat nechodili. Je důležité ovlivňovat všechny čtyři konvenční RF (kouření, diabetes, dyslipidémii a hypertenzi) ke snížení epidemie KVO. Do Centra přišlo odvykat významně nižší procento vysoce rizikových pacientů ve vyšším věku, což koresponduje s předchozím nálezem preventivního odvykání. Cílem do budoucna by mělo být pokusit se zvýšit počet odvykajících kuřáků s vysokým KV rizikem. Léčby v Centru zvyšuje pravděpodobnost, že kuřák s vysokým KV rizikem přestane kouřit - KV riziko se neukázalo být prediktivním faktorem pro abstinenci po roce. Zanechání kouření může mít větší vliv na snížení rizika a mortality u pacientů s ICHS, kteří kouří, než účinek jakékoli jiné intervence nebo léčby [25]. Vedle léčby závislosti na

tabáku byla u poměrně vysokého procenta pacientů detekována dyslipidémie, v menší míře art.hypertenze. Tyto RF jsme se snažili ovlivnit vhodným doporučením/léčbou.

6. ZÁVĚRY

V porovnání s kuřáky obecné populace nebyla u zdravých kuřáků Centra pozorována vyšší prevalence KV rizikových faktorů nebo jejich vyšší kumulace, mezi staršími osobami bylo dokonce významně méně kuřáků s vysokým SCORE. Pacienti Centra s vysokým KV rizikem mají stejnou šanci přestat kouřit jako nízkorizikovní pacienti. V rámci léčby závislosti na tabáku jsme sledovali rizikové faktory KVO a snažili se je ovlivnit. Výsledky poukazují na důležitou roli center v preventivní medicíně. Léčba závislosti na tabáku vedená lékaři je v ČR slibný model, který poskytuje pacientům nejen potřebnou podporu odvykání kouření, ale také proaktivní screening dalších RF. Léčba závislosti na tabáku by měla být jedním z hlavních terapeutických strategií v KV u pacientů primární péče s vysokým KV rizikem a v sekundární KV prevenci. Pokud jsou pacienti s vysokým KV rizikem odesláni k léčbě do specializovaného Centra, mají vysokou šanci na úspěšné zanechání kouření.

7. POUŽITÁ LITERATURA

1. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, May 2008.
2. Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, 10. revize, druhé aktualizované vydání. Světová zdravotnická organizace. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2011. Dostupné z URL: <http://www.uzis.cz/system/files/mkn-tabelarni-cast_1-1-2012.pdf>
3. Graham, I, Atar, D, Borch-Johnsen, K, Boysen, G, Burell, G, Cifkova, R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007. 14 Suppl 2:S1-113.
4. WHO. Cause-specific mortality, 2008: WHO region. Dostupné z URL: <<http://apps.who.int/gho/data/?vid=10012>>
5. Zdravotnická statistika, Zemřelí, ÚZIS ČR. Dostupné z URL: <<http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/zemreli>> [cit. 2012-12-20].
6. WHO MONICA PROJECT PRINCIPAL INVESTIGATORS. The World Health Organization MONICA project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. J Clin Epidemiol, 1988, 41, p. 105-114.
7. Anderson, KM, Wilson, PWF, Odell, PM, Kannel, WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991, 83:356-362.
8. Jozifova, M, Cifkova, R, Skodova, Z, Bruthans, J, Galovcova, M, Wohlfahrt, P, et al. Treatment and control of dyslipidemia in hypertension in a random population sample of the Czech Republic over the past 10 years [abstract]. The European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2011, 18(Suppl 1):S64.

9. ÚZIS ČR. Péče o nemocné cukrovkou 2010, Zdravotnická statistika. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2011. Dostupné z URL: <<http://www.uzis.cz/system/files/diab2010.pdf>>
10. Cifkova, R, Skodova, Z, Lanska, V, Adamkova, V, Novozamska, E, Jozifova, M, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. *Journal of Human Hypertension* 2004, 18:571–579. doi:10.1038/sj.jhh.1001686
11. Mahonen MS, McElduff P, Dobson AJ, Kuulasmaa KA, Evans AE. Current smoking and the risk of nonfatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations. *Tob Control* 2004; 13:244–250.
12. Rea, TD, Heckbert, SR, Kaplan, RC, Smith, NL, Lemaitre, RN, Psaty, BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2002 Sep 17;137(6):494-500.
13. Simpson CR, Buckley BS, McLernon DJ, Sheikh, A, Murphy. A, Hannaford, PC. Five-year prognosis in an incident cohort of people presenting with acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2011;6(10):e26573. doi: 10.1371/journal.pone.0026573.
14. Hawkins, BT, Brown, RC, Davis TP. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine? *Trends in Pharmacological Sciences.* 03/2002; 23(2):78-82.
15. Willigendael, EM, Teijink, JA, Bartelink, ML, Kuiken, BW, Boiten, J, Moll, FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004. 40(6):1158-65.
16. Dochi M, Sakata K, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Suwazono Y. Smoking as an independent risk factor for hypertension: a 14-year longitudinal study in male Japanese workers. *Tohoku J Exp Med.* 2009 Jan;217(1):37-43.

17. Willi, C, Bodenmann, P, Ghali, WA, Faris, PD, Cornuz, J. Active smoking and the risk of Type 2 diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2007, 298(22):2654-2664.
18. Talmud PJ, Humphries SE. Gene: environment interaction in lipid metabolism and effect on coronary heart disease risk. *Curr Opin Lipidol.* 2002 Apr;13(2):149-54.
19. Fuster, V, Badimon, L, Badimon, JJ, Chesebro, JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992: 326; 310-318.
20. Doll, R, Peto, R, Boreham, J, Sutherland, I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328(7455): 1519.
21. Woolf, KJ, Zabad, MN, Post, JM, McNitt, S, Williams, GC, Bisognano, JD. *Am J Cardiol* 2012; 110:968-970.
22. Rigotti, NA, Pipe, AL, Benowitz, NL, Arteaga, C, Garza, D, Tonstad, S. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2010; 121: 221-229.
23. Kotseva, K, Wood, D, De Backer, G, De Bacquer, D, Pyörälä, K, Keil, U.; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373:929–940.
24. Conroy, R., Pyorala, K., Fitzgerald, A.P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003, 24:987–1003.
25. Keil, U. Coronary artery disease: the role of lipids, hypertension and smoking. *Basic Res Cardiol.* 2000;95 Suppl 1:152-8.