

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Preventivní medicína



**MUDr. Kamila Zvolská**

**KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ A KOUŘENÍ**  
**Léčba závislosti na tabáku a kardiovaskulární riziko**

**Cardiovascular disease and smoking**  
**Treatment of tobacco dependence and cardiovascular risk**

*Dizertační práce*

**Školitel:** doc. MUDr. Eva Králíková, CSc.

**Konzultant:** prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

Praha, 2013



# OBSAH

|  |           |
|--|-----------|
| <b>PODĚKOVÁNÍ ...</b>  | <b>5</b>  |
| <b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK ...</b>  | <b>6</b>  |
| <b>ABSTRAKT (CZ) ...</b>   | <b>10</b> |
| <b>ABSTRACT (EN) ...</b>   | <b>11</b> |
| <b>1. ÚVOD ...</b>   | <b>12</b> |
| 1.1. Definice závislosti na tabáku ...   | 12        |
| 1.2. Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění a kouření – souvislosti ...                             | 12        |
| 1.2.1. Epidemiologie KVO ...   | 12        |
| 1.2.2. Trendy úmrtnosti na KVO v evropských zemích ...   | 13        |
| 1.2.3. Epidemiologie KVO v ČR ...  | 16        |
| 1.2.4. Příčiny poklesu úmrtnosti na KVO ...  | 17        |
| 1.3. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění ...  | 17        |
| 1.3.1. Nemodifikovatelné rizikové faktory KVO ...  | 17        |
| 1.3.2. Modifikovatelné rizikové faktory KVO ...  | 18        |
| 1.4. Kardiovaskulární riziko ...   | 20        |
| 1.5. Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních<br>onemocnění v české populaci ... | 24        |
| 1.6. Kouření jako rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění ...                                      | 24        |
| 1.6.1. První publikace o kouření jako rizikovém faktoru pro KVO ...                                      | 24        |
| 1.6.2. Kouření a riziko ICHS ...   | 25        |
| 1.6.3. Kouření a riziko CMP ...  | 27        |
| 1.6.4. Kouření a riziko ICHDK ...  | 28        |
| 1.7. Vliv kouření na další KV rizikové faktory ...   | 28        |
| 1.8. Patofyziologické účinky kouření ...   | 29        |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.9. Porovnání kouření s ostatními konvenčními rizikovými faktory ...  | 32        |
| 1.10. Pokles KV rizika po zanechání kouření ...  | 33        |
| 1.11. Prevalence kouření v ČR vs ostatní státy EU ...  | 34        |
| 1.12. Pasivní kouření a riziko kardiovaskulárních onemocnění ...   | 35        |
| 1.12.1. Definice pasivního kouření ...   | 35        |
| 1.12.2. Pasivní kouření a KVO ...  | 36        |
| 1.13. Léčba závislosti na tabáku ...   | 37        |
| 1.13.1. Současná (aktuální) doporučení léčby závislosti na tabáku ...  | 37        |
| 1.13.2. Léčba závislosti na tabáku u pacientů s vysokým KV rizikem,<br>u pacientů s KVO ...  | 39        |
| 1.14. Prevalence kouření u osob se zvýšeným KV rizikem, realita léčby<br>závislosti na tabáku v praxi, situace v Evropě a ČR ...               | 40        |
| 1.15. Centra pro závislé na tabáku ...   | 43        |
| 1.15.1. Léčba závislosti na tabáku u nemocných s různým KV rizikem ...   | 44        |
| <b>2. HYPOTÉZA A CÍLE PRÁCE ...</b>  | <b>45</b> |
| 2.1. Prevalence KVO a rizikových faktorů KVO u pacientů referenčního<br>Centra pro závislé na tabáku v porovnání s obecnou populací kuřáků ... | 45        |
| 2.2. Efekt Centra v kardiovaskulární prevenci ...  | 45        |
| <b>3. METODIKA ...</b>   | <b>46</b> |
| 3.1. Prevalence KVO a rizikových faktorů KVO u pacientů referenčního<br>Centra pro závislé na tabáku v porovnání s obecnou populací kuřáků ... | 46        |
| 3.2. Efekt Centra v kardiovaskulární prevenci ...  | 50        |
| <b>4. VÝSLEDKY ...</b>   | <b>55</b> |
| 4.1. Prevalence KVO a rizikových faktorů KVO u pacientů referenčního<br>Centra pro závislé na tabáku v porovnání s obecnou populací kuřáků ... | 55        |

|   |            |
|---|------------|
| 4.2. Efekt Centra v kardiovaskulární prevenci ... | 62         |
| <b>5. DISKUZE ...</b>                             | <b>69</b>  |
| <b>6. ZÁVĚRY A SHRnutí VÝSLEDKŮ PRÁCE ...</b>     | <b>78</b>  |
| <b>7. LITERATURA ...</b>                          | <b>79</b>  |
| <b>8. PŘÍLOHY ...</b>                             | <b>109</b> |
| 8.1. Prohlášení autora ...                        | 109        |
| 8.2. Identifikační záznam ...                     | 110        |

## PODĚKOVÁNÍ

Velmi děkuji své školitelce paní doc. MUDr. Evě Králíkové, CSc. za dlouhodobou důvěru, odborné vedení, pozitivní vliv a nedostižný vzor, vysoké nasazení a nadšení pro obor, za poskytnutí zázemí a prostředků pro práci. Každé její povzbuzení je velmi motivující.

Děkuji panu prof. MUDr. Richardu Češkovi, CSc. nejen za odborné konzultace k připravovaným článkům a dizertační práci, ale i za velký pedagogický vliv.

Děkuji vedení III. Interní kliniky VFN a 1. LF UK v Praze za možnost zde pracovat a dokončit tuto práci.

Děkuji také svým kolegyním MUDr. Alexandře Kmeťové a MUDr. Lence Štěpánkové za vstřícnost, kolegiální a výbornou spolupráci a Vladěně Felbrové a Stanislavě Kulované za vytváření příjemného a profesionálního zázemí v Centru pro závislé na tabáku.

Děkuji Ing. Milanu Blahovi, Mgr. Zbyňku Bortlíčkovi a Mgr. Michalu Štíchovi z Institutu biostatistiky a analýz, Brno za statistickou analýzu dat a konzultace k článkům.

Děkuji svému manželovi za pochopení a za významnou odbornou i psychickou oporu, své mamince za milující péči a svým dcerkám za každodenní radost.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

|              |   |
|--------------|---|
| AIM          | akutní infarkt myokardu   |
| AKS          | akutní koronární syndrom  |
| BDI-II scale | Beckova sebesposuzovací stupnice deprese (Beck Depression Inventory II scale) |
| BMI          | body mass index   |
| CMP          | cévní mozková příhoda   |
| CO           | oxid uhelnatý   |
| CRP          | C-reaktivní protein   |
| CT           | počítačová tomografie (computed tomography)                                   |
| CYP1A1       | enzym systému cytochromu P450   |
| ČR           | Česká republika   |
| DTK          | diastolický krevní tlak   |
| CHOPN        | chronická obstrukční plicní nemoc   |
| iCMP         | ischemická cévní mozková příhoda  |
| ICHDK        | ischemická choroba dolních končetin   |
| ICHS         | ischemická choroba srdeční  |
| IM           | infarkt myokardu  |
| EU           | Evropská unie   |

|                    |  |
|--------------------|--|
| FEV <sub>1</sub>   | objem usilovného výdechu za 1. sekundu (forced expiratory volume in one second)            |
| FiS                | fibrilace síní   |
| FMD                | dilatace tepny navozená průtokem (flow mediated dilatation)                                |
| FTCD               | Fagerströmův test závislosti na cigaretách (Fagerström Test for Cigarette Dependence)      |
| HDL                | high-density lipoprotein   |
| hs-CRP             | vysoce senzitivní CRP (high sensitive CRP)   |
| IARC               | Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny WHO (International Agency for Research on Cancer) |
| IL-1beta           | interleukin 1 beta   |
| IMT                | intimomediální tloušťka (intima-media thickness)   |
| KV                 | kardiovaskulární   |
| KVO                | kardiovaskulární onemocnění  |
| LDL                | low-density lipoprotein  |
| LpPLA <sub>2</sub> | na kalcium nezávislá serinová lipáza (Lipoprotein-associated phospholipase A2)             |
| mRNA               | mediátorová ribonukleová kyselina  |
| MspI               | restrikční enzym   |
| NDC                | Nicotine Dependence Center   |
| NO                 | oxid dusnatý   |
| NOS                | NO syntáza   |



|          |   |
|----------|---|
| NTN      | náhradní terapie nikotinem  |
| OECD     | Organizace pro ekonomickou spolupráci a rozvoj (Organisation for Economic Co-operation and Development) |
| OR       | odds ratio  |
| PAI-I    | inhibitor tkáňového aktivátoru plasminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor-1)                       |
| PL       | praktický lékař   |
| RA       | rodinná anamnéza  |
| RCT      | randomizovaná kontrolovaná studie (randomized controlled trial)   |
| RF       | rizikové faktory  |
| RR       | relativní riziko  |
| RS       | roztoušená skleróza   |
| SCORE    | Systemic Coronary Risk Estimation   |
| TC       | total cholesterol   |
| TFPI     | inhibitor cesty tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor)                                     |
| TG       | triglyceridy  |
| TK       | krevní tlak   |
| TNF-alfa | tumor nekrotizující faktor alfa (tumor necrosis factor-alfa)  |
| t-PA     | tkáňový aktivátor plasminogenu (tissue plasminogen activator)   |
| TSH      | thyreocyty stimulující hormon   |

VEGF

vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor)

## **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  $46 \pm 11$ ).

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  $SCORE \geq 5\%$ . 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), 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 method SCORE in our patients - smokers from 2007 - 2009 (N = 1,349, 52.2% males, age range 25-64 years, mean age  $44 \pm 11$ , 7). CV risk was also evaluated one year after the baseline visit including newly diagnosed CVD RF, abstinence from smoking was validated by carbon monoxide in expired air. The results were compared to those of smokers in the study postMONICA (N = 1,122, 54.5% men, mean age  $46 \pm 11$ ).

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 was 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, 2], které lze vykázat podle Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů 10. revize kódem F17 [3].

Nikotin je vysoce návyková látka - v porovnání s jinými drogami je procento relapsů mnohem vyšší [4]. Přirozené populační procento těch, kteří bez léčby úspěšně přestanou kouřit, bývá v populaci s dlouhodobě dobrou kontrolou tabáku ročně kolem 2 % [5, 6].

### **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 spolu s kontrolou dyslipidémie, hypertenze, diabetu a obezity je nejúčinnějším a nejlevnějším způsobem, jak snížit úmrtnost a nemocnost na kardiovaskulární onemocnění (KVO) [7, 8, 9, 10].

Kouření je vedoucí příčinou preventabilních úmrtí na celém světě a polovina z těchto úmrtí je způsobena KVO [11].

#### **1.2.1. Epidemiologie KVO**

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou hlavní příčinou úmrtí v Evropě ale i v celosvětovém měřítku. Každý rok KVO způsobují v Evropě více než 4 miliony úmrtí, což představuje 47 % všech úmrtí obyvatel tohoto kontinentu [12].

V Evropské unii (EU) byla KVO v roce 2010 příčinou smrti 1,9 milionu osob, tedy 39,2 % všech úmrtí v EU. Jak v absolutních číslech, tak v poměru ke všem případům úmrtí

jeví mortalita na KVO od roku 2001 ve státech EU27 klesající tendenci (v roce 2001 přes 2 miliony úmrtí na KVO; 43,6 % všech úmrtí) [13, 14].

U žen v EU je poměr úmrtí na KVO k celkovému počtu úmrtí vyšší (42,7 % v roce 2010) než u mužů (35,7 % ve stejném roce) [14].

Téměř polovina (47,9 % v roce 2008) úmrtí na KVO je v Evropě způsobena ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a v necelé třetině (27,9 % v roce 2008) případů je příčinou úmrtí cévní mozková příhoda (CMP) [15].

KVO jsou v evropských zemích také nejčastější příčinou úmrtí u osob mladších 65 let. V této věkové skupině se KVO podílejí na celkové úmrtnosti 31 % u mužů a 30 % u žen [16]. Podíl KVO na celkové úmrtnosti je nižší (39,7 % v roce 2008) v zemích EU27 než v ostatních evropských zemích (60,7 % ve stejném roce; celkem Evropa v tomto roce 49,7 % úmrtí na KVO).

KVO představuje nejčastější příčinu smrti žen ve všech evropských zemích, u mužů pak kromě Francie, Nizozemí, San Marina, Slovinska a Španělska.

Nejnižší úmrtnost na KVO je v rámci Evropy v jižních, středomořských státech (Francie, Itálie, Španělsko, Portugalsko, bývalá Jugoslávie a Řecko), s odstupem následují země západní Evropy. Nejvyšší úmrtnost na KVO naopak mají v současné době země bývalého východního bloku, zejména země bývalého Sovětského svazu.

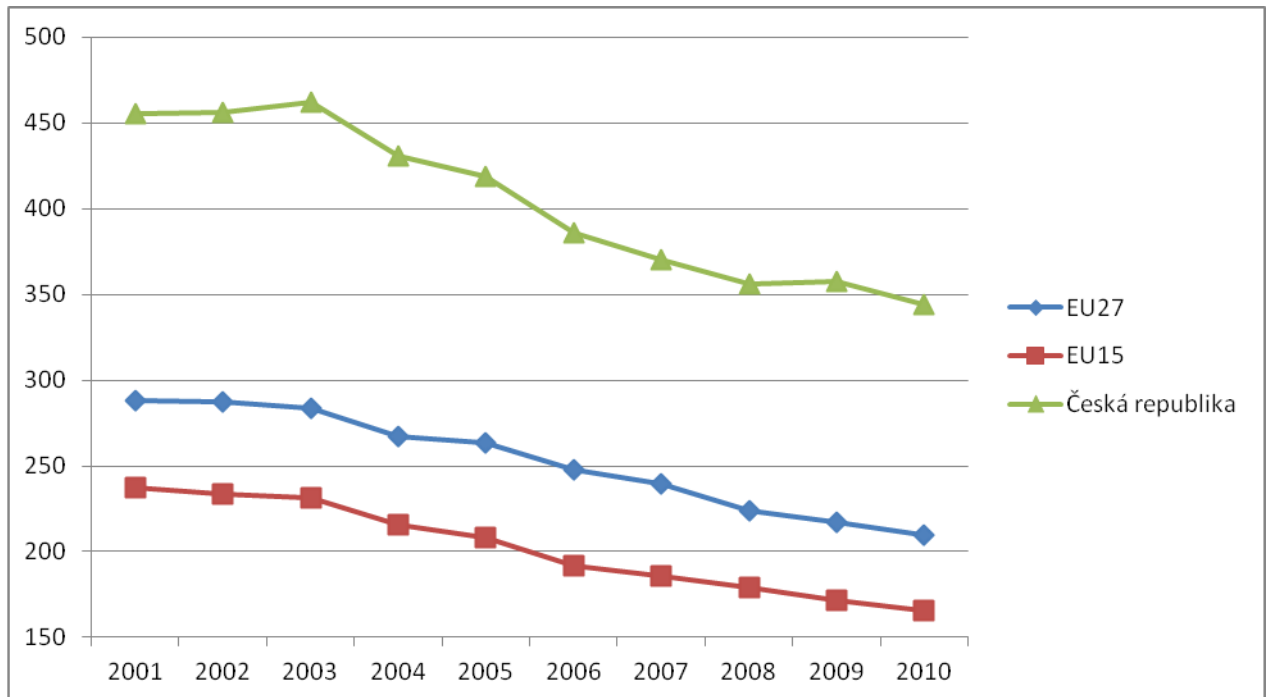
Úmrtnost na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) i cévní mozkovou příhodu (CMP) je vyšší ve střední a východní Evropě než v severní, jižní a západní Evropě [13, 17].

### **1.2.2. Trendy úmrtnosti na KVO v evropských zemích**

V úmrtnosti na KVO jsou v evropských zemích patrné rozdílné vývojové trendy. Zatímco v zemích severní, západní a jižní Evropy dochází k dlouhodobému poklesu, v zemích střední a východní Evropy byl až do poloviny prvního desetiletí 21. století patrný prudký

nárůst úmrtnosti na KVO, který je však v posledních letech vystřídán poklesem [13]. Výjimkou mezi zeměmi bývalého východního bloku je mj. Česká republika (ČR), kde úmrtnost na KVO klesá již od poloviny 80. let 20. století. Výrazný pokles nastal od roku 1990, v posledních letech se pokles úmrtnosti na KVO v ČR zmírňuje [14, 18].

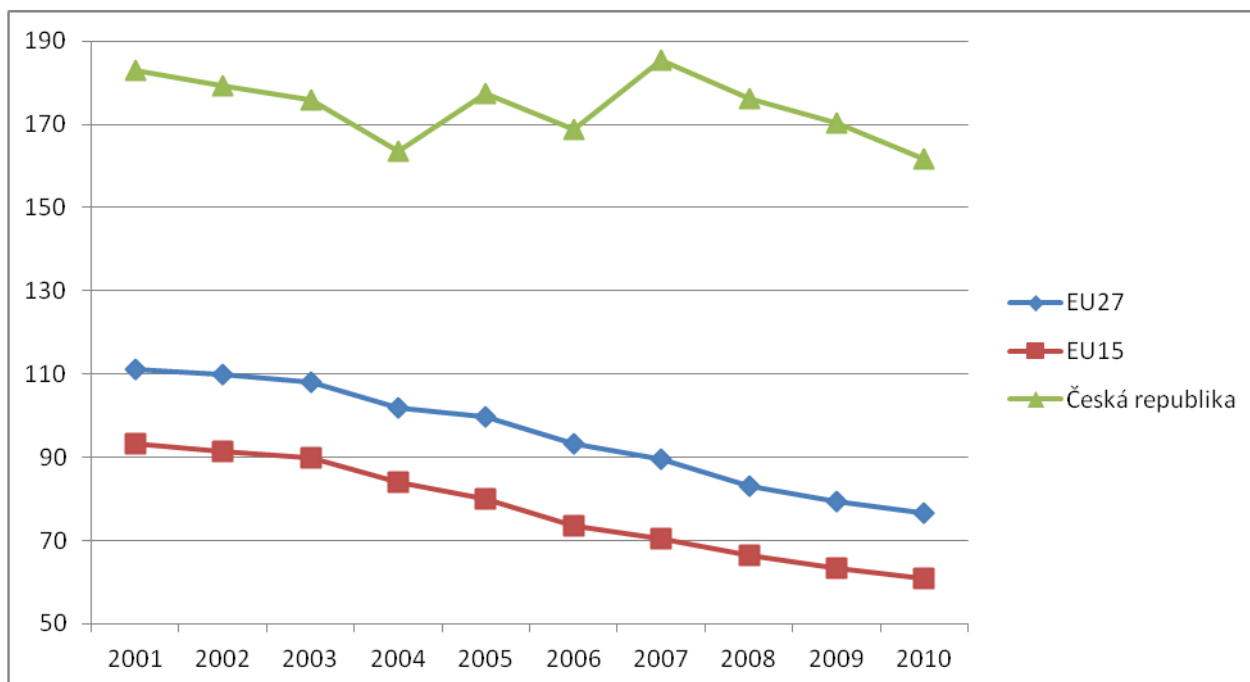
**Graf 1: Vývoj úmrtnosti na KVO v Evropě [14]**



### Trendy úmrtnosti na ICHS

V posledních 30 letech významně klesla úmrtnost na ICHS v severní a západní Evropě, ve většině zemí střední a východní Evropy (výjimkou je Česká republika, Polsko a Slovinsko) naopak dochází k vzestupu úmrtnosti na ICHS. Nejvýraznější pokles úmrtnosti na ICHS byl zaznamenán ve Finsku (od roku 1970 do roku 1992 pokles o 50 %). Úmrtnost na ICHS klesá v některých jihoevropských zemích, jako je Itálie nebo Francie, zatímco v jiných (např. Řecko nebo Albánie) stagnuje nebo mírně stoupá.

**Graf 2: Vývoj úmrtnosti na ICHS v Evropě [14]**

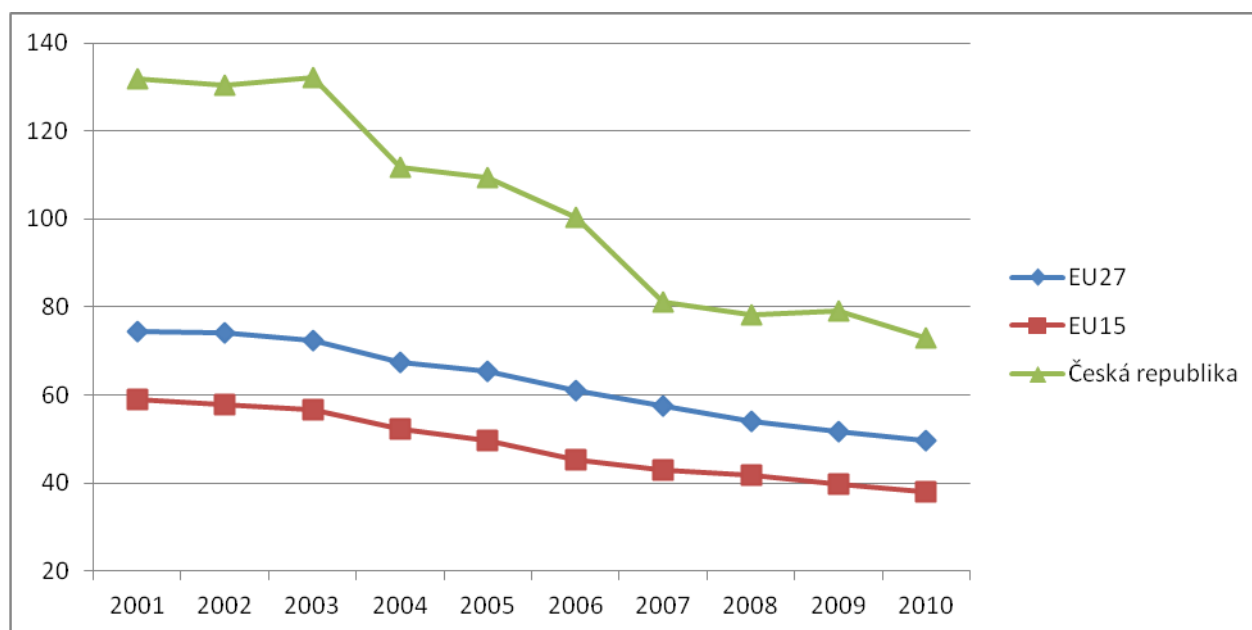


### **Trendy úmrtnosti na CMP**

Úmrtnost na CMP se Evropě vyvíjí podobně jako úmrtnost na ICHS, tj. ve většině zemí severní, jižní a západní Evropy mortalita na CMP klesá, zatímco vzestup je zaznamenán ve většině zemí střední a východní Evropy. V České republice od roku 1985 klesla úmrtnost na CMP u obou pohlaví o 50 %.



**Graf 3: Vývoj úmrtnosti na CMP v Evropě [14]**



### 1.2.3. Epidemiologie KVO v ČR

V ČR jsou KVO také nejčastější příčinou všech úmrtí. Ve věku do 65 let jsou KVO rovněž nejčastější příčinou úmrtí, jejich podíl na celkové úmrtnosti je však obdobně jako v ostatních evropských zemích v této věkové skupině nižší.

V roce 2001 byla u nás standardizovaná úmrtnost na KVO u mužů 561,3 a u žen 378,3 na 100 tisíc obyvatel. V porovnání s průměrem v 15 původních státech EU je tato hodnota téměř dvojnásobná - průměrná úmrtnost na KVO v tehdejších zemích EU byla ve stejném roce 295,6 u mužů a 191,3 na 100 tis. obyvatel u žen.

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) však 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 kardiovaskulární mortalita zůstává vůči státům EU 15 přibližně dvojnásobná [14, 18].

#### **1.2.4. Příčiny poklesu úmrtnosti na KVO**

Projekt MONICA (MONItoring of trends and determinants in CARdiovascular disease) koordinovaného Světovou zdravotnickou organizací [19] zajistil od roku 1985 data o úmrtnosti, incidenci a léčbě akutních koronárních příhod a o prevalenci rizikových faktorů KVO z 26 zemí [20]. Podle tohoto projektu 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 [21]. Výsledky studie MONICA podtrhují význam ovlivňování rizikových faktorů. Například dramatický pokles mortality na ICHS ve Finsku je téměř úplně vysvětlen změnami tří hlavních rizikových faktorů (kouření, krevního tlaku a koncentrace celkového cholesterolu [22]).

Pokles mortality o 50 % zaznamenaný v Irsku v letech 1987 až 2007 byl do značné míry (z 60 %) díky snížení krevního tlaku, celkového cholesterolu a prevalence kouření [23]. Podobné údaje byly hlášeny v Polsku, kde 15 % z polovičního poklesu úmrtnosti na KVO u mužů mezi 1991 a 2005 bylo způsobeno snížením kuřáctví [24]. Na Islandu klesla v letech 1981 a 2006 úmrtnost v důsledku KVO o 80 %, a téměř tři čtvrtiny tohoto poklesu byly zprostředkovány snížením rizikových faktorů [25].

### **1.3. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění**

Rizikové faktory KVO lze dělit na modifikovatelné a nemodifikovatelné [19, 26].

#### **1.3.1. Nemodifikovatelné rizikové faktory KVO**

Nemodifikovatelné rizikové faktory nelze změnit. Nicméně pacienti těchto vysoce rizikových kategorií by měli být zváni na pravidelné prohlídky. Mezi tyto rizikové faktory patří věk, pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza a KVO v osobní anamnéze.

Rozsah aterosklerotického postižení se s věkem zvětšuje, stoupá tedy i riziko vzniku KVO. Významným rizikovým faktorem je věk  $\geq 45$  let u mužů,  $\geq 55$  let u žen [27].

Muži mají vyšší riziko srdečních onemocnění než premenopauzální ženy. Riziko žen po menopauze je podobné jako u mužů. Nejmenší rozdíl mezi muži a ženami je v incidenci CMP. KVO se vyskytují u žen ve vyšším věku než u mužů a ženy mají častěji fatální infarkt myokardu (IM) [28].

Předčasný výskyt KVO v rodině znamená KVO u příbuzného prvního stupně, u mužů do 55 a u žen do 65 let. KV riziko jedince je umocněno počtem postižených příbuzných s předčasným výskytem KVO. Je rovněž závislé na velikosti rodiny. Výrazné geografické rozdíly v úmrtnosti na ICHS a CMP naznačují význam příslušnosti k určité etnické skupině.

Manifestace cévního postižení v kterékoliv lokalizaci znamená pro svého nositele zvýšené riziko klinické příhody v jiném povodí. [29, 30, 31].

### **1.3.2. Modifikovatelné rizikové faktory KVO**

Mezi základní modifikovatelné rizikové faktory KVO je řazena arteriální hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus a kouření [32].

Arteriální hypertenze je kvantitativně nejdůležitějším rizikovým faktorem předčasných kardiovaskulárních onemocnění, je častější než další hlavní RF (kouření, dyslipidémie a diabetes). Hypertenze způsobuje odhadem 54 % všech CMP a 47 % všech ischemických příhod srdečních na celém světě [33].

Diabetes mellitus je nezávislým rizikovým faktorem KVO u obou pohlaví [34]. Riziko spojené s diabetem je vyšší u žen, u nichž přítomnost tohoto onemocnění eliminuje jejich nižší vulnerabilitu ke KVO [35]. Hypertenze se vyskytuje přibližně 1,5-2krát častěji u diabetiků než u nediabetické populace [36]. Prevalence arteriální hypertenze i diabetu stoupá s věkem, neboť se výrazně zvyšuje zastoupení tukové tkáně, zejména viscerálního tuku, a u

většiny osob klesá i fyzická aktivita [37]. Přítomnost hypertenze u diabetiků zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací [38, 39].

Dalšími rizikovými faktory jsou obezita, trombogenní RF [8], nízká fyzická aktivita, užívání orální hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie, nízký socioekonomický status a nízké vzdělání [40].

V celosvětové studii INTERHEART u pacientů z 52 zemí se devět potenciálně modifikovatelných faktorů podílelo z více než 90 % na riziku prvního IM: kouření, dyslipidémie, hypertenze, diabetes, abdominální obezita, psychosociální faktory, denní spotřeba ovoce a zeleniny, pravidelná konzumace alkoholu a pravidelná fyzická aktivita [32].

Obezita je rizikovým faktorem pro rozvoj hypertenze, diabetu i dyslipidémie [41]. Centrální obezita je spojena s inzulinorezistencí, hypertenzí a dyslipidemií. Riziko metabolických a kardiovaskulárních komplikací obezity je přímo úměrné obvodu pasu [42].

Řada metaanalýz našla vztah mezi hladinou fibrinogenu, hematokritem i viskozitou a koronárními příhodami [43, 44]. Jiné studie a metaanalýzy prokázaly, že k riziku KVO mají vztah von Willebrandův faktor, který je považován za marker endoteliální dysfunkce, a D-dimer, marker obratu fibrinu. Byl nalezen vztah mezi hladinou plazminogenu a rizikem koronárních příhod [45, 46]. Prediktivní hodnota trombogenních rizikových faktorů je přibližně stejná jako lipidových parametrů [47].

Byl také zvažován vliv dalších rizikových faktorů, jako jsou vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hs-CRP) a hladina homocysteinu. Jejich podíl na odhadu absolutního KV rizika pro jednotlivé pacienty (kromě starších rizikových faktorů) je obecně mírný [48]. U.S. Preventive Services Task Force uvádí, že žádný z dosud testovaných biomarkerů mimo tradiční RF nemá zatím dostatek důkazů ve smyslu evidence based medicine [49]. V primární prevenci se v guidelines pro odhad KV rizika doporučuje používat LpPLA2 a CRP především u pacientů se středním rizikem KV komplikací. LpPLA2 je na kalcium nezávislá serinová

lipáza, jejíž zvýšená koncentrace vede k tvorbě ateromatózních plátů náchylných k ruptuře. LpPLA<sub>2</sub> je z 80 % navázána na LDL částice, je tedy spojována s patofyziologií aterosklerózy a tvorbou nestabilních plátů [50]. LpPLA<sub>2</sub> je kandidátním markerem akutní nestability plátu a hrozícího rozvoje akutního koronárního syndromu (AKS) [51].

#### **1.4. Kardiovaskulární riziko**

Určení individuálního celkového rizika je pro účinnou a efektivní prevenci kardiovaskulárních onemocnění významnější než znalost hladiny jednotlivých rizikových faktorů. Automaticky zvýšené kardiovaskulární riziko mají pacienti se známým ischemickým KVO, diabetem mellitem 2. typu nebo diabetem mellitem 1. typu s mikroalbuminurií, velmi vysokou úrovní jednotlivých rizikových faktorů (celkový cholesterol  $\geq 8$  mmol/l, LDL cholesterol  $\geq 6$  mmol/l nebo krevní tlak  $\geq 180/110$  mmHg). Stávající společné evropské pokyny pro prevenci KVO v klinické praxi doporučují pro všechny ostatní pacienty při určování celkového KV rizika použití SCORE systému (Systemic COronary Risk Estimation), protože je založen na velkých, reprezentativních evropských souborech dat [7].

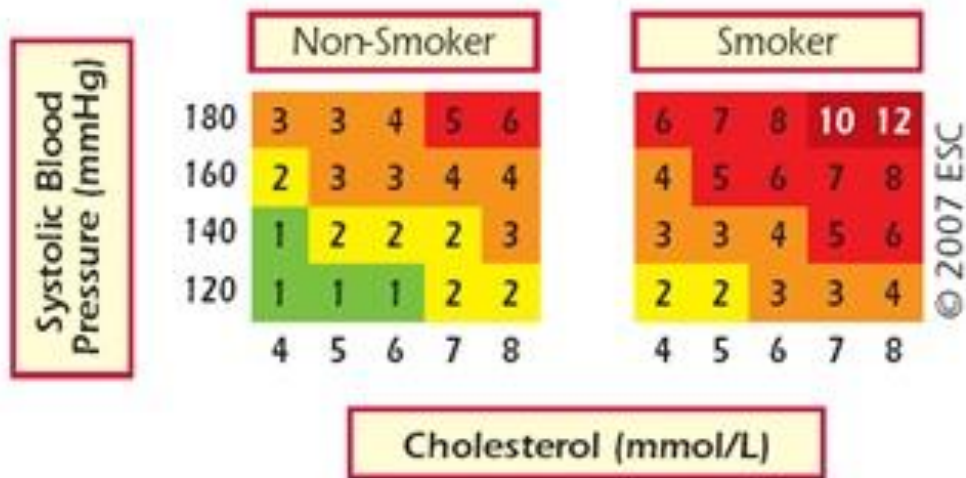
Projekt SCORE [52] provádí odhad rizika fatálních kardiovaskulárních příhod v následujících 10 letech. Za vysoké riziko je považována hodnota  $\geq 5$  % (tzn. pravděpodobnost úmrtí na KVO v následujících 10 letech  $\geq 5$  %). Barevné nomogramy vycházejí z mortalitních dat České republiky a hodnot základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění získaných u reprezentativního vzorku české populace [53].

Odhad rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění vychází z věku, pohlaví, hladiny celkového cholesterolu, hodnoty systolického krevního tlaku a kouření. Tabulku pro odhad celkového kardiovaskulárního rizika s poměrem celkového a HDL-cholesterolu má význam používat především u osob se sníženou koncentrací HDL-cholesterolu.

KV riziko narůstá s věkem a je vyšší u mužů než u žen. Hodnoty absolutního rizika KVO jsou vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE u osob, které se věkem přibližují vyšší věkové kategorii, u asymptomatických osob s preklinickými známkami aterosklerózy (zjištěnými při sonografickém vyšetření nebo při nálezů kalcifikací v tepnách nebo při stanovení kalciového skóre pomocí CT), u osob s centrální obezitou, nízkou fyzickou aktivitou, nízkým socioekonomickým statutem, nízkým HDL nebo apolipoproteinem A1, se zvýšenými TG, fibrinogenem, homocysteinem, apolipoproteinem B a lipoproteinem(a), s vyšší hodnotou hs-CRP, s familiární hypercholesterolémií, poruchou glukózové tolerance nebo s předčasným výskytem KVO v rodinné anamnéze (zvýšené riziko 1,7x u žen, 2x u mužů).

Systém SCORE umožňuje i stanovení celkového rizika KVO předpokládaného ve věku 60 let, což může být obzvláště důležité pro vedení mladých dospělých osob s nízkým absolutním rizikem ve věku 20 nebo 30 let, ale již s nezdravým rizikovým profilem, který pro ně bude znamenat mnohem vyšší riziko ve vyšším věku [48]. U těchto mladých lidí s vysokou úrovní rizikových faktorů může nízké absolutní riziko skrývat velmi vysoké riziko relativní vyžadující intenzivní poradenství ohledně životního stylu. Proto lze využít modifikované tabulky SCORE hodnotící relativní riziko u nemocných mladších 40ti let. Tyto tabulky byly zařazeny nově do aktuálního doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. Graf relativního rizika (obr. 1) ukazuje, že jejich relativní riziko je vyšší než u vrstevníků stejného pohlaví a že změnou životního stylu lze relativní riziko podstatně snížit.

Obr. 1: Graf relativního rizika [48]



Pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi lze využívat program HeartScore. Jedná se o elektronickou interaktivní verzi tabulek rizika SCORE z Evropských doporučení pro prevenci KVO, vypracovaných 4. společnou pracovní skupinou evropských společností [54]. Smyslem programu, který mimo jiné nabízí např. grafické znázornění absolutního kardiovaskulárního rizika (příklad viz obr. č. 2), je poskytnout lékařům podporu při optimálním snižování kardiovaskulárního rizika. Pacient také může názorně vidět, nakolik se jednotlivé RF podílejí na jeho zvýšeném celkovém KV riziku (příklad viz obr. č. 3).

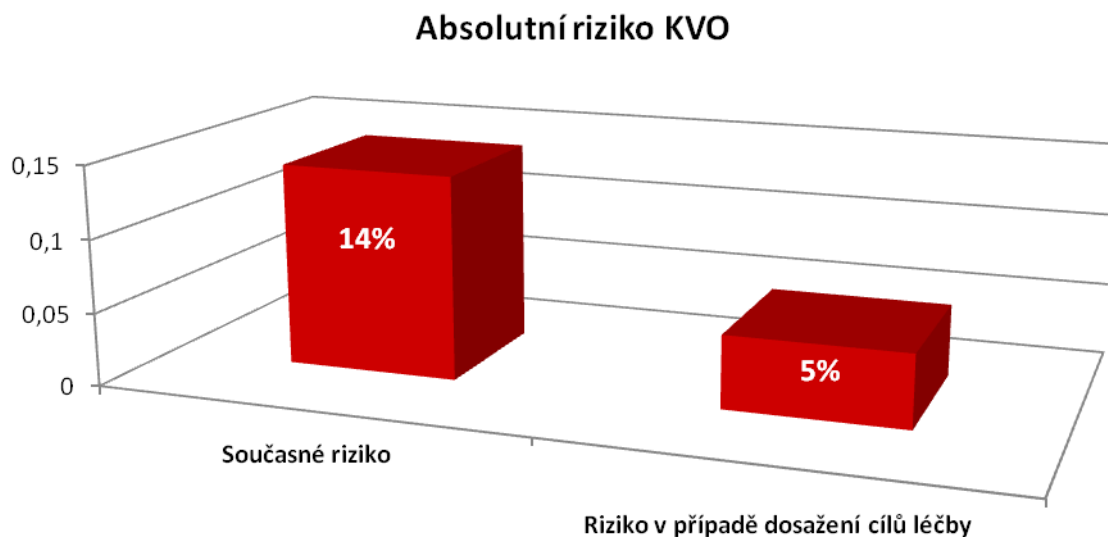
Stránky programu jsou přeloženy do češtiny

(<http://www.heartscore.org/cz/Pages/welcome.aspx>).

**Obr. 2: Příklad znázornění kardiovaskulárního rizika (podle programu HeartScore)**

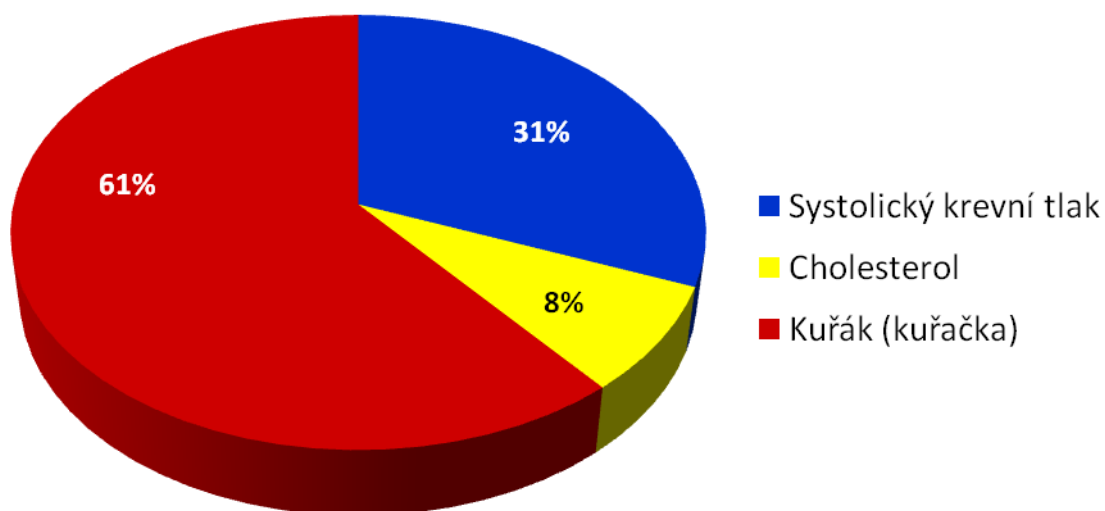
|                                |             |                  |                             |
|--------------------------------|-------------|------------------|-----------------------------|
| Věk                            | 60 (1/1952) |                  |                             |
| Pohlaví                        | Muž         |                  |                             |
| <b>Rizikové faktory</b>        |             | <b>Vyšetření</b> | <b>Cílové hodnoty léčby</b> |
| Systolický krevní tlak         |             | 140              | 120                         |
| Cholesterol                    |             | 5.5 mmol/L       | 5 mmol/L                    |
| Kuřák (kuřačka)                |             | Ano              | Ne                          |
| <b>Vaše celkové KV riziko*</b> |             | <b>14%</b>       | <b>5%</b>                   |

\* Celkové riziko KVO se vztahuje k riziku úmrtí v následujících 10 letech



**Obr. 3: Podíl jednotlivých RF na celkovém vysokém KV riziku (příklad stejného pacienta jako na obr. 2, upraveno podle programu HeartScore)**

**Příspěvek rizikových faktorů k celkovému riziku**





## **1.5. Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci**

V České republice od roku 1985 výrazně poklesly průměrné hodnoty cholesterolemie a průměrného systolického i diastolického krevního tlaku, což přispívá k poklesu úmrtnosti na kardiovaskulární choroby, zejména CMP, v ČR. Zatímco prevalence hypertenze v náhodném vzorku populace České republiky v období 1997 - 98 až 2006-09 vzrostla, léčba a kontrola hypertenze a dyslipidémie se zlepšila [55, 56].

Prevalence diabetu rok od roku roste, asi 8 % z celkového počtu obyvatel ČR bylo v roce 2010 léčeno pro tuto chorobu. K celkově narůstajícímu počtu diabetiků přispívá i demografické stárnutí populace ČR [57, 58].

Pro reprezentativní vzorek české populace od 1985 - 2007 a 2008 se v mužské populaci počet kuřáků snížil (z 49,2 % na 34,0 %,  $p < 0,001$ ), zatímco u žen se prevalence kouření nezměnila. Prevalence kouření v ČR je v porovnání s vyspělými západními zeměmi vysoká a nepochybně přispívá k vysoké kardiovaskulární morbiditě a mortalitě v České republice [59], blíže viz kapitola 1.11.

## **1.6. Kouření jako rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění**

Vzhledem k tomu, že riziko KVO je u kuřáků více než dvojnásobné v porovnání s nekuřáky, lze kouření považovat za nejvýznamnější modifikovatelný RF pro KVO [32, 60, 61, 62].

### **1.6.1. První publikace o kouření jako rizikovém faktoru pro KVO**

Vztah mezi kouřením a kardiovaskulárními onemocněními byl prokázán v mnoha studiích, prvními byly Framinghamská studie a studie briských lékařů [63, 64].

Framinghamská studie, prospektivní observační studie, jejímž cílem bylo identifikovat faktory predisponující ke vzniku KVO, byla zahájena v roce 1948. Do studie bylo zahrnuto 5209 mužů a žen ve věku 28-62 let s trvalým pobytem v městečku Framingham nedaleko Bostonu, USA. Studie prokázala, že ICHS je velmi častým onemocněním s vysokou letalitou a že etiologie aterosklerózy je multifaktoriální [63].

Od r. 1971 byla zahájena Studie potomků účastníků Framinghamské studie (Framingham Offspring Study), do níž bylo zařazeno 5124 mužů a žen, potomků (a manželek potomků) původní kohorty [65].

Framinghamská studie [66] shrnuje dopady jak míry, tak kumulativní dávky kouření na zdraví původní framinghamské kohorty. Po 34 letech sledování bylo zjištěno, že kouření cigaret je hlavním faktorem chronického kašle, snižuje jak vitální kapacitu, tak FEV<sub>1</sub>. Byl zaznamenán významný vztah mezi kouřením cigaret a výskytem rakoviny plic, mrtvice a tranzientní ischemické ataky, intermitentní klaudikace a kardiovaskulárními onemocněními a především průměrné roční úmrtnosti. U mužů ve věku 45 až 64 let bylo kouření cigaret významně v souvislosti s ICHS. Tyto údaje potvrdily a rozšířily důkazy negativního vlivu kouření na zdraví.

Ve studii britských lékařů (British Doctor Study) v letech 1951–1971 byl rozdíl v délce života kuřáků a nekuřáků 5 let [67], po dalších 20 letech již 8 let [64], a poslední studie [68], konstatuje ztrátu 10 let života u britských lékařů-mužů, kteří kouří, ve srovnání s celoživotními nekuřáky. Ti, kdo přestali kouřit v 60, 50, 40 nebo 30 letech se vyhnuli ztrátě 3, 6, 9, respektive 10 let života.

### **1.6.2. Kouření a riziko ICHS**

Kouření je spojeno s 2-4násobným zvýšením rizika ICHS, s 3 krát vyšším rizikem vzniku nefatálního akutního infarktu myokardu (AIM) (OR 2,5 - 2,95) a zvýšeným rizikem

náhlé srdeční smrti (relativní riziko [RR] 2,3) [69, 70, 71]. Kouření přispívá ve větší míře k akutním trombotickým příhodám než aterogenezi, je hlavním rizikovým faktorem akutní koronární trombózy [72]. To je více patrné u mladých a jedinců středního věku, kde se má za to, že způsobuje zhruba 50 % AIM [73]. 75 % náhlých srdečních úmrtí na akutní trombózu je u kuřáků cigaret [74]. Kouření je považováno za nejvýznamnější rizikový faktor předčasného KVO, IM a náhlé srdeční smrti u mužů a žen mladého středního věku [75, 76, 77]. Mladší lidé, kteří kouří více než 20 cigaret denně, mají 5,6 krát vyšší riziko akutního infarktu myokardu než nekuřáci podobného věku [78]. Obecně platí, že kardiovaskulární riziko se zvyšuje s počtem cigaret za den, ale vztah není lineární [79, 80]. Údaje ze studie MONICA prokázaly, že mladí kuřáci (35-39 let) jsou ve zvýšeném riziku vzniku srdečních onemocnění ve srovnání s nekuřáky stejného věku: u mužů bylo RR pro AIM 4,9 (95% interval spolehlivosti 3,9-6,1) a 5,3 u žen (95% interval spolehlivosti 3,2-8,7) [81]. Užívání tabáku je také spojováno s rozvojem fibrilace síní [82], a jak kouření, tak i žvýkání tabáku zvyšuje riziko vzniku srdečního selhání [83, 84].

Zdá se, že kouření má mnohem větší relativní nepříznivý vliv na ICHS u žen, u nichž kouření, podobně jako diabetes, eliminuje jejich nižší vulnerabilitu ke kardiovaskulárním chorobám [85]. Vliv tabákové expozice na tloušťku stěn karotických tepen je u žen více než zdvojnásobný a progrese nemoci v čase je více než pětinásobná u žen v porovnání s muži [77, 86]. V průměru se AKS objeví u kuřáků o 10 let dříve, významně více předčasně u žen, a kuřáci umírají o 10 let mladší než nekuřáci [87, 88, 89, 68].

Kuřáci po prodělaném AKS jsou ve dvakrát vyšším riziku restenózy nebo úmrtí na KVO [90, 91, 93].

Kouření zvyšuje riziko mortality a morbiditu u pacientů s vysokým KV rizikem navzdory užívání léků účinných ve snižování KV příhod [93].

Kouření zvyšuje také pravděpodobnost vzniku aneuryzmatu břišní aorty. Kouření do 1

krabičky denně zvyšuje riziko trojnásobně, 1-2 krabičky denně pětinasobně, a více než 3 krabičky denně sedminásobně ve srovnání s nekuřáky [94].

Dopad kouření na progresi aterosklerózy je větší u diabetiků a hypertoniků. Riziko kouření je závislé na dávce i expozici (tzn. počtu vykouřených cigaret za den a době, po kterou daná osoba kouřila). Riziko KVO je obzvlášť vysoké, pokud kuřák začne kouřit ve věku do 15 let [85].

### 1.6.3. Kouření a riziko CMP

Kouření zvyšuje riziko ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) (RR 1,5 - 2,6) [95, 96]. Riziko se zvyšuje s počtem vykouřených cigaret za den [97, 98]. V tabulce 1 jsou uvedeny 2 studie, které pro iCMP určily OR pro kouření, arteriální hypertenzi a fibrilaci síní (FiS). Střední věkový rozdíl mezi kuřáky a nekuřáky s iCMP je 9 let [99]. Kouření je také významným rizikovým faktorem pro intracerebrální i subarachnoidální krvácení [100, 101] a je nezávisle asociováno s velkými a mnohočetnými intrakraniálními aneurysmaty a jejich rupturou [102, 103, 104, 105].

**Tabulka 1: Ischemická CMP a kouření**

| Studie                                  | N    | N iCMP | OR kouření | OR hypertenze | OR FiS |
|---|------|--------|------------|---------------|--------|
| Nakayama, Neuroepidemiology, 2000 [106] | 2302 | 213    | 1,84       | 3,69          | 11,24  |
| Tan, Chang Gung Med J. 2004 [107]       | 456  | 228    | 2,3        | 2,7           | 14,8   |

#### **1.6.4. Kouření a riziko ICHDK**

Kouření je silným rizikovým faktorem pro symptomatickou ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK). Z výsledků analýzy 17 studií týkajících se vlivu kouření na incidenci a prevalenci ICHDK vyplývá, že prevalence symptomatické ICHDK byla u aktivních kuřáků zvýšena 2,3krát. Prevalence byla podstatně zvýšena i v případě bývalých kuřáků. Byla prokázána jasná závislost na dávce s výrazným nárůstem rizika ICHDK u těžkých kuřáků. V zemích, kde je prevalence kouření přibližně 30 %, může být kouření přičítáno až 50 % ICHDK [108, 109]. Nástup příznaků onemocnění přichází o deset let dříve, u kuřáků je dvakrát vyšší pravděpodobnost potřeby amputace ve srovnání s nekuřáky [110].

#### **1.7. Vliv kouření na další KV rizikové faktory**

Kouření negativně ovlivňuje i další významné rizikové faktory pro KVO. Je spojeno s arteriální hypertenzí v závislosti na dávce [111, 112, 113, 114]. Krevní tlak stoupá přechodně po každé cigaretě a tento účinek může vymizet, pokud se TK měří po 30 minutách od poslední cigarety. Přechodné zvýšení krevního tlaku může být nejvýraznější po první cigaretě dne i u denních kuřáků. V jedné studii u normotenzních kuřáků byla po první cigaretě průměrná elevace systolického tlaku o 20 mmHg [115]. Kouření u hypertenzních pacientů výrazně zvyšuje riziko vedlejších kardiovaskulárních komplikací a zvyšuje progresi renální insuficience [116]. Výskyt hypertenze se zvyšuje u těch, kteří kouří 15 a více cigaret za den [117] a koexistence hypertenze a kouření snižuje funkci levé komory u asymptomatických osob [118].

Některé studie našly nižší hodnoty TK u kuřáků než u nekuřáků [119]. Rozdíly v hodnotách TK u kuřáků a nekuřáků byly ale jen velmi malé [120]. Důležitou roli má také příslušnost k sociální třídě a konzumace alkoholu [121].

Závěrem prospektivní kohortní studie [122] (36 943 pacientů s hypertenzí ve věku nejméně 40 let) bylo, že kouření nejen výrazně zvyšuje riziko KVO a mortality z jakékoliv příčiny ve skupině osob s hypertenzí, ale že existuje synergický efekt mezi kouřením a hypertenzí na riziko kardiovaskulárních onemocnění a mortality z jakýchkoli příčin.

Kouření je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj diabetu, zvyšuje riziko vzniku komplikací a zhoršuje inzulínovou rezistenci [123, 124].

Kouření negativně ovlivňuje metabolismu lipoproteinů zvyšováním inzulínové rezistence a je zapojen do tvorby malých hustých LDL částic [125]. Stimulací katecholaminů upreguluje kouření hormon-senzitivní lipázu, zvyšující cirkulaci volných mastných kyselin, tak kouření způsobuje aterogenní dyslipidémii s nízkou hladinou HDL [126]. Studie prokázaly, že kouření snižuje příznivý účinek antihypertenziv statinů [127, 128, 129, 130]. Riziko metabolického syndromu je u kuřáků přibližně dvojnásobné ve srovnání s nekuřáky [131].

Kouření zvyšuje hladinu fibrinogenu, viskozitu plazmy, počet leukocytů a D-dimery [132, 133]. Kouření má vliv na celou řadu koagulačních parametrů, zprostředkovává zánětlivou odpověď, která přetrvává u mužů středního věku 10 i více let po přerušení kouření [134].

Kouření zvyšuje riziko ICHS u mužů všech genotypů apolipoproteinu E, zejména ale u mužů nesoucích alelu epsilon4 (e4) [125]. Také se prokázalo, že nositelé e4 mají největší užitek z léčby statiny [135].

## **1.8. Patofyziologické účinky kouření**

Cigaretový kouř obsahuje více než 4000 chemických látek včetně polycyklických aromatických uhlovodíků a oxidační plynů, z nichž většina má kardiotoxický účinek. Přesná povaha a toxický mechanismus mnohých z těchto látek nebyly plně objasněny [136, 137].

Bezprostřední škodlivé účinky kouření souvisí se sympatickou hyperaktivitou, což zvyšuje spotřebu kyslíku myokardem prostřednictvím zvýšení krevního tlaku, tepové frekvence a kontraktility myokardu [138]. Chronické kouření cigaret způsobuje tepennou tuhost, která může přetrvávat až deset let po zanechání kouření [139].

Nikotin je sympatomimetická látka, která vedle kardiovaskulárních účinků (zvýšení srdečního rytmu, krevního tlaku a srdečního výdeje) má také účinky metabolické (zvýšení lipolýzy, vedoucí k vyšším hladinám cirkulujících volných mastných kyselin) [140, 141]. Zdá se, že sám o sobě nikotin nehraje významný vliv na rozvoj KVO a že jeho primární role spočívá v tom, že je vysoce návykový a způsobuje závislost na tabáku, což má za následek vdechování tabákového kouře se všemy obsaženými noxami [142].

Mechanismy, které vedou k akutní KV příhodě, zahrnují 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) [143, 144, 145, 146, 147]. Agregabilitu trombocytů zvyšuje i pasivní kouření. Tyto poznatky mohou alespoň částečně vysvětlit zmiňované vyšší riziko koronární trombózy u kuřáků [133, 148]. Změny v hemostatických faktorech navozené kouřením se zdají být ve vztahu k ženskému pohlaví, a to zejména u žen, které užívají hormonální antikoncepci. Trombóza koronárních a mozkových tepen se vyskytuje velmi často u mladých žen, které ji užívají [149].

Kouření zvyšuje clearance warfarinu, tedy k dosažení optimálního rozmezí INR může být potřeba vyšších dávek. Zejména u nepravidelných kuřáků nebo u pacientů, kteří náhle přestanou kouřit, tedy může být zvýšeno riziko krvácení [150].

Aktivní i pasivní kouření je spojeno s endoteliální dysfunkcí, v závislosti na dávce a potenciálně reverzibilní způsobem, a urychluje tak proces aterosklerózy [151]. Dochází ke sníženému uvolňování a dostupnosti NO a tvorbě chronického zánětlivého stavu

(leukocytóza, zvýšení hodnot CRP). Zhoršená endotel-dependentní vazodilatace byla pozorována u pacientů kuřáků s iCMP [152] i u zjevně zdravých mladých kuřáků (endotelem podmíněná vasodilatace koronární tepny) [149, 153, 154, 155, 156]. Zdraví kuřáci měli v porovnání s nekuřáky nižší FMD (dilatace tepny navozená průtokem, flow-mediated dilatation) [156].

Na vývoj aterosklerózy mají u některých kuřáků vliv i genetické variace, což může vysvětlit, proč někteří ač celoživotní kuřáci KVO ne onemocní [157, 158]. U některých kuřáků je významné snížení prahu pro iniciaci aterosklerotického procesu – byl u nich prokázán např. polymorfismus MspI CYP1A1. U CYP1A1 bylo popsáno několik polymorfních míst [159]. Polymorfismus MspI se nalézá v nekódující oblasti v poloze 6235, 264 bp za polyA sekvencí a 1194 bp za exonem 7; v této poloze dochází k záměně thyminu za cytosin, čímž se vytvoří místo pro restriční enzym MspI (od toho název polymorfismu) a polymorfismy v intronu-4 genu pro endoteliální NOS. U takto postižených jedinců je tedy rozvoj aterosklerózy rychlejší [160].

Kouření a arteriální hypertenze mají stejný efekt na progresi časně aterosklerózy, sledována byla tloušťka IMT (intima-media thickness) [161, 162]. Poškozená relaxace arterií pozorovaná na zvířecím modelu předpokládá možnou degradaci NO aniontovými superoxidy cigaretového kouře [163].

Studie in vitro prokázaly asociaci kouření s alterací fibrinolytických a antitrombotických faktorů derivovaných endotelem: redukcí t-PA/PAI-I, nižší TFPI-1 (tissue factor pathway inhibitor), redukovanou produkci NO [164]. Dále prokázaly, že nikotin stimuluje tvorbu chemoatraktantů derivovaných endotelem, které zesilují migraci hladkých svalových buněk cév [165]. Endogenní produkce NO může být protektivním mechanismem proti kouření indukovanému endoteliálnímu poškození [166].



Nikotin zvyšuje hladinu VEGF mRNA a proteinů v endotelu a může zvyšovat uvolňování TNF-alfa a IL-1beta z makrofágů [167, 168]. Inhibice migrace endotelových buněk v přítomnosti kondenzátu cigaretového kouře vede k vyšší pravděpodobnosti rozvoje komplikací v důsledku inkompletní reendotelializace [169].

### **1.9. Porovnání kouření s ostatními konvenčními rizikovými faktory**

Jako konvenční rizikové faktory pro KVO jsou označovány arteriální hypertenze, DM 2. typu, dyslipidémie a kouření. Na rozdíl od ostatních faktorů je rizikový faktor kouření ovlivňován nejen úrovní péče o pacienty, kteří kouří, ale i kontrolou tabáku (protitabákovými opatření) v dané zemi. Co se týče samotné intervence kouření jako rizikového faktoru pro KVO, léčba je ztěžována faktem, že se jedná o závislost (většinou kombinace fyzické a psychosociální závislosti na tabáku). Velký vliv na úspěšnost má proto intenzivní léčba (farmakoterapie s psychobehaviorální terapií). Síla závislosti na tabáku je uváděna jako silnější než závislost na heroinu i co do počtu vyléčených pacientů [5, 170, 171].

Protitabáková opatření: SimSmoke simulation model ukazuje, že významného snížení prevalence kouření a předčasné úmrtnosti v ČR může být dosaženo prostřednictvím zvýšení daně z tabákových produktů, vysoké intenzity mediální kampaně, komplexního programu pro odvykání kouření, výrazných zdravotních varování, přísnějších zákonů na nekuřácké veřejné prostory a zákazy reklamy, dobré kontroly přístupu mladých a snadné vymahatelnosti [172].

Z meta-analýz randomizovaných kontrolovaných studií (randomized controlled trials, RCTs) je známo, že 1% snížení sérového cholesterolu vede k 2-3% poklesu rizika pro ICHS a lze dosáhnout snížení celkového cholesterolu o 20 % nebo více. Pokud jde o léčbu vysokého krevního tlaku, meta-analýzy RCTs ukázaly, že snížení diastolického krevního tlaku (DTK) o 1 mmHg vede k 2-3% poklesu rizika ICHS, lze dosáhnout snížení DTK průměrně 5-6 mmHg.

S ohledem na odvykání kouření, observační studie ukázaly, že v období 1-5 let po zanechání kouření ti, kteří přestali kouřit, mají o 50-70 % nižší riziko než současní kuřáci [173].

### **1.10. Pokles KV rizika po zanechání kouření**

Vědecké důkazy pro zanechání kouření a prevenci KVO jsou jasné a přesvědčivé. Po zanechání kouření klesá 5leté riziko úmrtí na AKS o 61 %, na CMP o 42 % [174]. Riziko KVO se snižuje velmi brzy, v řádu dnů o třetinu, po roce abstinence klesá zvýšené riziko ICHS způsobené kouřením na polovinu [52, 53, 175]. Po 15 letech abstinence je riziko podobné jako u nekuřáků [175]. Přestat kouřit v 50 letech znamená snížit riziko na polovinu, ale pokud kuřák přestane před 30. rokem věku, může být riziko zcela eliminováno. Riziko opakovaného IM klesá na úroveň rizika nekuřáků s ICHS za 2-3 roky po zanechání kouření [68, 176]. U těch osob, které přestanou kouřit po IM, se sníží mortalita z jakýchkoli příčin o 36 % [127].

Výsledky randomizované kontrolované studie týkající se intenzivní intervence u kuřáků hospitalizovaných s akutními projevy KVO potvrzují, že mortalita z jakékoliv příčiny je podstatně nižší u pacientů, kteří abstinují po dobu 24 měsíců od příhody v porovnání s pacienty, kteří zrelabovali (relativní snížení rizika 77 %, 95% CI, 27-93%;  $p = 0,014$ ) [177].

Riziko cévní mozkové příhody se sníží na riziko nekuřáků během 5 let po zanechání kouření [90].

BMI a krevní tlak se po zanechání kouření dostávají na téměř stejnou úroveň jako u nekuřáků až po delší době [178]. Výsledky předchozích průřezových epidemiologických studií vedly k predikci, že krevní tlak se po zanechání kouření zvyšuje. Framinghamská studie [179], Evans County studie [180] a Israeli Cordis studie [181] neukázaly významné zvýšení krevního tlaku po zanechání kouření ve srovnání s osobami, které v kouření pokračovaly. Ze

studie Leeho a kolektivu [182] vyplývá, že odvykání kouření samo o sobě může mít za následek zvýšení krevního tlaku či dokonce hypertenzi.

V průběhu krátkého období po zanechání kouření dosahuje lipidový profil hodnot nekuřáků [183], hladina triglyceridů, LDL a aterogenní index mají tendenci se snižovat a HDL-cholesterol zvyšovat. Během 2 týdnů po zanechání kouření klesají hodnoty fibrinogenu a agregace krevních destiček [184, 185, 186, 187, 188].

### **1.11. Prevalence kouření v ČR vs ostatní státy EU**

Prevalence kouření v České republice byla v roce 2010 v populaci 15 - 64 let 29,3 % (35 % mužů, 23,4 % žen), nejvyšší (33,7 %) ve věkové skupině 15-24 let. Nejvyšší prevalence denních kuřáků je ve věku 25-34 let. Prevalence kouření klesá po 35. roku, s velmi výrazným poklesem po 55. roku. Věk první cigarety je mezi 13-14 roky. Prevalence kouření v období 1997-2010 nedosáhla významných změn, podíl kuřáků (včetně příležitostných kuřáků) se pohybuje v intervalu 28 – 32 % a není naznačen žádný pozitivní trend v podílu kuřáků, kteří se snaží odvykat. Podle dostupných údajů existuje v ČR přibližně 250 000 dospívajících kuřáků, prevalence kouření ve věkové skupině 13 - 15 let je kolem 35 % [189].

Česká republika byla zařazena do třetího stadia epidemie kouření podle obecného modelu epidemického šíření kouření v populaci ve studii MONICA. Prevalence kouření u mužů ve třetí fázi klesá (až na asi 40 %) vzhledem k tomu, že mnoho mužů přestalo kouřit. Kouření u žen se v této fázi šíří nejvíce (35 - 45 %) a počet kuřáků v ženské populaci klesá až před koncem tohoto stadia [190].

Ve srovnání s vyspělými západními zeměmi je prevalence kouření v ČR vysoká. Prevalence kuřáctví u mužů ve střední a západní Evropě pohybuje mezi 15 a 25 %. Vyšší prevalence u mužů je ve východní Evropě, zejména v bývalém Sovětském svazu (Ruská federace 61 %, Ukrajina 62 %). Naopak prevalence kouření u žen je v těchto zemích nízká

(Gruzie 6 %, Kyrgyzstán 2 %, Uzbekistán 1 %), nízká ve střední a východní Evropě, ale vyšší v zemích západní a severní Evropy. Nejnižší procento kuřáků mezi muži bylo zjištěno na Novém Zélandu (17 %), v Austrálii (22–24 %) a ve Spojených státech (23 %) (studie MONICA), ve Švédsku (21–24 %). Velmi vysoká prevalence kuřáctví u mužů byla nalezena v Polsku (52–54 %), u žen v Dánsku (45 %) a Skotsku (41 %) [59, 191].

Prevalence kouření ve Finsku v roce 2009 činila 18,6 %, což je méně než průměr zemí OECD (22,3 %) [192]. Koncem 60. let byla úmrtnost finských mužů na ICHS nejvyšší na světě. V letech 1972 a 2007 byl pozorován pozoruhodný pokles hladin cholesterolu v séru. Krevní tlak klesal u mužů i žen až do roku 2002, pak se ustálil. Snížila se prevalence kouření u mužů. Prevalence kouření žen se zvyšovala až do roku 2002, dále již nerostla. 80 % pokles koronární mortality ve Finsku odráží zejména velké snížení hladiny rizikových faktorů. Standardizovaná úmrtnost na KVO ve Finsku 213,6 (288,3 muži, ženy 154,4) v roce 2010 [193].

Nejnižší prevalence kouření v Evropě u mužů je ve Švédsku. Tam ale téměř čtvrtina populace užívá snus, u kterého se také předpokládají KV rizika [194].

## **1.12. Pasivní kouření a riziko kardiovaskulárních onemocnění**

### **1.12.1. Definice pasivního kouření**

Tabákový kouř je tvořen hlavním proudem kouře (vdechuje a vydechuje kuřák) a vedlejším proudem kouře (z volně hořící cigarety). Při potažení hoří oharek při teplotě zhruba 900° C, zatímco volně hořící cigareta při nižší teplotě (kolem 600° C). Pyrolýza při nižší teplotě je méně kvalitní, proto je vedlejší proud koncentrovanější. Pasivní kouření znamená vdechování vedlejšího proudu tabákového kouře. Podle odhadů Zprávy hlavního lékaře Spojených států o pasivním kouření z roku 1996 je v tabákovém kouři nejméně 250

chemických látek, které jsou prokazatelně toxické nebo kancerogenní. Neexistuje bezpečná dávka kouře – vdechování jakéhokoliv množství může být nebezpečné [195].

V roce 2004 zařadila IARC (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny WHO) tabákový kouř mezi prokázané lidské kancerogeny [196].

Studie Brodyho a kolektivu (2006), kde se  $\alpha 4\beta 2$  nikotinové acetylcholinergní receptory vizualizovaly pomocí radioligandů, prokázala, že 1-2 potáhnutí z cigarety vedlo k 50% obsazení  $\alpha 4\beta 2$  nikotinových receptorů. Jedna cigareta znamenala obsazení více než 88 % receptorů a snížení chuti na cigaretu. Také expozice vedlejšímu proudu cigaretového kouře (pasivní kouření) vede k obsazování receptorů nikotinem, čímž vzrůstá craving (lačnění) [197, 198].

### **1.12.2. Pasivní kouření a KVO**

Pasivní kouření způsobuje stejné nemoci jako kouření aktivní, jen v menší míře - dávka, kterou pasivní kuřák vdechne, je v porovnání s aktivním kuřákem menší. To platí pro nádorová a respirační onemocnění [199]. Výjimkou je ale vliv tabákového kouře na cévy. Pro cévy může znamenat pasivní kouření téměř stejné riziko poškození (80–90 %) jako kouření aktivní [200, 201]. Odhaduje se, že 8 % kardiovaskulárních úmrtí souvisí s pasivním kouřením. V roce 2004 tvořilo pasivní kouření 1 % globální úmrtnosti zahrnující 379 000 úmrtí na ICHS [202, 203]. Pasivní kouření zvyšuje riziko jak fatálních a nefatálních srdečních příhod [204].

Účinky veřejného zákazu kouření na počet hospitalizací pro akutní KV příhody jsou známy již téměř deset let [205]. Metaanalýza studií ukázala, že po zavedení nekuřáckých uzavřených veřejných prostor včetně restaurací došlo k průměrnému poklesu hospitalizací pro AIM o 17 % [205, 206]. Podobně potvrdily i studie z Irska [207], Itálie [208] a Německa [209].

Studie týmu profesora Hurta z Nicotine Dependence Center, Mayo Clinic, Minnesota, USA hodnotila incidenci IM a náhlého srdeční úmrtí v Olmsted County v průběhu 18 měsíců před a po zavedení nekuřáckých vyhlášek (v r. 2002 realizace vyhlášky o nekuřáckých restauracích, v r. 2007 se všechna pracoviště, včetně barů, stala nekuřáckými). Incidence IM se snížila o 33 % ( $p < 0,001$ ) a incidence náhlé srdeční smrti o 17 % ( $p = 0,13$ ). Expozice pasivnímu kouření by měla být považována za modifikovatelný rizikový faktor pro IM. Všichni lidé by se měli vyhnout pasivnímu kouření v maximální možné míře a lidé s ICHS by neměli mít žádnou expozici pasivnímu kouření [210].

### **1.13 Léčba závislosti na tabáku**

#### **1.13.1. Aktuální doporučení léčby závislosti na tabáku**

Doporučovaným dokumentem pro léčbu závislosti na tabáku je třetí verze amerického panelu (poslední revize v roce 2008), který pro svá doporučení analyzoval 8700 prací.

Základními účinnými principy je poskytování krátké intervence při každém klinickém kontaktu, psychoterapie a účinná farmakoterapie, jejichž kombinace zvyšuje účinnost léčby [211].

Psychobehaviorální terapie zahrnuje poskytování praktického poradenství jako hledání náhradních řešení místo cigarety a poskytování podpory během odvykání.

Léky první linie jsou náhradní terapie nikotinem (NTN), vareniklin a bupropion. Samy o sobě nejsou tak účinné jako ve spojení s psychobehaviorální intervencí. Vareniklin je parciální agonista  $\alpha 4\beta 2$ -acetylcholin-nikotinových receptorů, které jsou typické pro silně závislé kuřáky. Od roku 2006 je používán v USA, od roku 2007 i v EU. Bupropion je selektivní inhibitor neuronálního zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu. Zvyšuje tedy koncentrace dopaminu a noradrenalinu v CNS [212].

V závislosti na intenzitě intervence vareniklin ztrojnásobuje a NTN a bupropion zdvojnásobují úspěšnost abstinence po roce. Pro dosažení účinnosti je důležitá dostatečná dávka a délka farmakoterapie, většinou se doporučuje alespoň 12 týdnů, případně déle. NTN je účinná zejména při kombinaci více forem. Kontraindikace léků jsou uvedeny v tabulce 2 [213].

**Tabulka 2: Kontraindikace farmakoterapie**

| Lék                        | Kontraindikace  |
|----------------------------|---|
| Vareniklin                 | selhání ledvin<br>zvýšená opatrnost při dekompenzaci psychického stavu, anamnéze suicidálního pokusu či myšlenek  |
| Bupropion                  | těžká jaterní cirhóza, poruchy příjmu potravy, křečové stavy, strukturální abnormalita CNS, vážné uzavřené poranění hlavy, náhlé zastavení příjmu alkoholu nebo benzodiazepinů během léčby, současné užívání inhibitorů monoaminoxidázy |
| Náhradní terapie nikotinem | nejsou absolutní kontraindikace - vždy je nutné zvážit míru rizika při pokračování kouření u konkrétního pacienta   |

V ČR jsou dostupná všechna farmaka pro léčbu závislosti na tabáku vyjma nosního inhalátoru. Nově jsou od roku 2012 na trhu opět pastilky a mikrotablety. Nosní inhalátor je dostupný např. v USA, kde je i s nikotinovým inhalátorem na lékařský předpis. Rychlostí vstřebání nikotinu a jeho dodávky do mozku se nikotinový sprej blíží cigaretě a je proto vhodný u pacientů, kteří potřebují tzv. hit shock („bleskový zásah“). Pro své poměrně časté a nepříjemné nežádoucí účinky (lokální iritace sliznic) není příliš oblíben a často užíván [214].

### 1.13.2. Léčba závislosti na tabáku u pacientů s vysokým KV rizikem, u pacientů s KVO

Jsou k dispozici údaje důsledně podporující bezpečnost nikotinových náplastí u pacientů se stabilní ICHS [215]. Užívání NTN u pacientů (N 663) v prvním roce po AKS nebylo spojeno se zvýšeným rizikem nežádoucích KV příhod [216].

Vareniklin je účinný při odvykání kouření u kuřáků se stabilními KVO. Byl dobře tolerován a nezvyšoval KV příhody a úmrtnost, stejně jako bupropion [217].

Bupropion SR se u kuřáků s KVO ukázal jako bezpečná a účinná terapie [218].

Klinická studie (N 700) ukázala, že vareniklin byl účinný v pomoci přestat kouřit u pacientů s KVO a více než zdvojnásobil pravděpodobnost abstinence po roce ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Zmíněná studie také prokázala, že užívání vareniklinu může být spojeno s malým, zvýšeným rizikem některých nežádoucích účinků u těchto pacientů.

Do informačního letáku léku byly přidány tyto informace: absolutní riziko

kardiovaskulárních nežádoucích účinků vareniklinu ve vztahu k jeho účinnosti je malý.

Zdravotníci pracovníci by měli vždy zvážit potenciální výhody vareniklinu proti jeho

potenciálním rizikům při rozhodování o užívání léků u pacientů s kardiovaskulárním

onemocněním [219].

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie porovnávala účinnost a bezpečnost vareniklinu s placebem při odvykání kouření u 714 kuřáků se stabilním KVO po 12 týdnů. Vareniklinová a placebo-užívající skupiny se významně nelišily v kardiovaskulární mortalitě (0,3% versus 0,6%, rozdíl, -0,3%, 95% CI, -1,3 až 0,7), z jakékoliv příčiny úmrtnosti (0,6% versus 1,4%, rozdíl, -0,8 %, 95% CI, -2,3 až 0,6), kardiovaskulárních příhodách (7,1% versus 5,7%, rozdíl, 1,4%, 95% CI, -2,3 až 5,0) nebo závažných nežádoucích událostí (6,5% a 6,0%, rozdíl, 0,5 %, 95% CI, -3,1 až 4,1). Vareniklin byl účinný při odvykání kouření u kuřáků s KVO. Byl dobře snášen a



nezvyšoval kardiovaskulární příhody a úmrtnost. Limity studie byla velikost souboru a doba jejího trvání [217].

Metaanalýza 14 studií vypracovaná Singhem a kolektivem [220], jejímž závěrem byly obavy o možnosti zvýšeného rizika závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod spojených s užíváním vareniklinu u uživatelů tabáku, byla kritizována pro významné nedostatky [221]. Nedávná metaanalýza, která zahrnovala 22 studií a používal řadu různých odhadů rizika nepotvrdila tato zjištění a uzavírá, že užívání vareniklinu nezvýšilo kardiovaskulární riziko [222].

Jednou důležitou bariérou v ČR je, že žádná z forem náhradní terapie nikotinem, stejně jako bupropion či vareniklin nejsou hrazeny.

#### **1.14. Prevalence kouření u osob se zvýšeným KV rizikem, realita léčby závislosti na tabáku v praxi, situace v Evropě a ČR**

Kuřácký status není v dokumentaci uváděn u 25 % pacientů léčených pro nežádoucí KV rizikový profil ve všeobecné praxi v celé Evropě [223].

Co se týče poradenství ohledně odvykání kouření, hospitalizovaným pacientům se jej nedostává v dostatečné míře a dokonce vysoce rizikovým pacientům méně často [224].

Studie EUROASPIRE II (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), které se v letech 2006-2007 účastnilo 15 evropských států včetně ČR, ukázala, že podpora odvykání kouření v běžné klinické praxi je nedostatečná. Více než polovina koronárních pacientů, kteří kouřili v době jejich příhody, byla po roce stále kuřáky [225].

U pacientů s vysokým rizikem vzniku KVO identifikovaných ve všeobecné praxi je situace horší, téměř 90 % stále kouří poté, co byla zahájena terapie ke snížení KV rizik. Tato studie také ukázala, že zatímco velký podíl pacientů uvádí, že jim bylo lékařem doporučeno

přestat kouřit, jen velmi málo z nich skutečně přistoupilo k odborné podpoře odvykání (5 % koronárních pacientů a 3 % vysoce rizikových jedinců) [226].

V Evropě se prevalence kouření u vysoce KV rizikových pacientů odhaduje na 20 % (16,4 % dle EUROASPIRE III) – méně než 15 % pacientům-kuřákům s KVO bylo doporučeno vyhledat profesionální pomoc při odvykání kouření. Autoři uzavírají, že evropské zdravotní systémy jsou dominantní v akutní péči, v technologické a farmakologické léčbě, zatímco na změnu životního stylu je nahlíženo spíše jako na osobní záležitost [227].

Studie EUROACTION PLUS je pokračováním předchozí studie EUROACTION, která nebyla příliš úspěšná, pokud jde o zanechání kouření. Byl použit speciální odvykací program vhodný do běžné praxe s možností léčby vareniklinem. Studie zahrnovala 696 pacientů s cévním onemocněním nebo pacienty s vysokým KV rizikem a jejich partnery. Průměrný věk kuřáků byl 60 let, 40 % tvořily ženy. Vareniklin byl podáván týden před rozdělením pacientů a byl titrován do dávky 1 mg 2x denně. Současně probíhala edukace celé rodiny ohledně zdravého stravování, udržování hmotnosti a fyzické aktivity. Za 16 týdnů přestalo kouřit 51 % kuřáků ze skupiny s vareniklinem (potvrzeno dechovým testem) ve srovnání s 19 % osob randomizovaných k běžné léčbě (odds ratio 4,52; 95% CI 3,20-6,39). Zajímavé bylo, že signifikantně více partnerů léčených kuřáků ve vareniklinové skupině přestalo také kouřit.

Pacienti na vareniklinu signifikantně více adherovali ke středomořské dietě, jedli doporučené denní porce ryb, ovoce a zeleniny a dosahovali cílových hodnot TK<140/90 mm Hg (nebo <130/80 v případě přítomnosti KV onemocnění). Ve studii nebylo zaznamenáno zvýšení incidence depresí, což je obávaný nežádoucí účinek. Vzhledem k tomu, že až polovina osob, které přestanou kouřit, do jednoho roku začne znovu, chtějí odborníci pokračovat ve sledování pacientů, a to minimálně jeden rok [228].

Prevalence kouření u mladých pacientů s AKS je 77 % [229], a přestože by kuřáci měli být motivováni přestat kouřit ihned po příhodě, jeden ze dvou kuřáků po AIM se ke kouření rychle vrací [230, 231, 232].

Na IM je potřeba myslet i u pacienta mladšího třiceti let, pokud jsou u něj bez ohledu na pohlaví přítomny rizikové faktory kuřáctví, dyslipidémie, pozitivní rodinné anamnézy. Výzkum, který probíhal na II. Interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze od roku 2009, byl zaměřen na muže ve věku do 45 let a ženy ve věku do 50 let po IM s elevacemi ST segmentu. Zahrnoval 132 osob (97 mužů) průměrného věku 41 let. Tyto osoby byly komplexně vyšetřeny s ohledem na KV rizika. Naprostou většinu zkoumaných osob tvořili aktivní nebo bývalí silní kuřáci. Kouření je rizikový faktor, který se u mladých nemocných více uplatňuje. Hlavním důvodem, proč se řada pacientů dostane do katetrizační laboratoře v době, kdy již nemohou z výkonu významněji profitovat (tedy za více než devět hodin od vzniku bolesti), je delší vyčkávání mladých pacientů, zda bolest spontánně pomine, ale také to, že lékaři prvního kontaktu hned nepomyslí na IM. Podle kardiologů je to do určité míry pochopitelné: věk pacientů s IM má tendenci růst a výskyt IM v ČR obecně klesá [233].

Prospektivní intervenční studie posuzovala účinky poskytování poradenství a farmakoterapie kuřákům (N 150) přijatým na kardiologická oddělení. Před zavedením standardních pracovních postupů byl podíl nemocných uvádějících, že obdrželi poradenství ohledně odvykání kouření od lékařů a sester, 6,7 %, resp. 1,3 %. Po zavedení postupů se tyto podíly zvýšily na 38,7 % ( $p < 0,001$ ), resp. 2,7 % ( $p = 0,56$ ). Analýza překážek poskytování intervence zdůraznila nedostatek motivace, např. role nesouladu, nesouhlasu personálu [234].

Deprese je u pacientů s KVO častá a je asociována s nedodržováním doporučení ke snížení KV rizika. Prevalence depresivních příznaků u kuřáků hospitalizovaných pro KVO je 22 - 24 %. Kuřáci s depresivními příznaky mají vyšší pravděpodobnost, že se ke kouření po propuštění z nemocnice vrátí v porovnání s nedepresivními kuřáky. K relapsu přispívají

silnější abstinenci příznaky u depresivních kuřáků. Sekundární analýzy naznačují, že pro kuřáky s depresí a KVO může být účinná léčba bupropionem SR a kognitivně-behaviorální terapie. Systematické review týkající se intervencí u hospitalizovaných kuřáků zjišťilo, že pouze intenzivní poradenství s navazujícími kontrolami delšími než 1 měsíc byly pro kuřáky s KVO účinné a u kuřáků s depresivními příznaky je potřeba ještě více prodloužené léčby závislosti na tabáku [235].

V aktuálních doporučeních českých lékařských odborných společností týkajících se primární a sekundární prevence KVO je uváděna i abstinence od kouření. Formy se různí od prostého „Zákaz kouření“ (např. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu [236]), přes zmínku v textu o důležitosti nekouření, po uvedení odkazu na Centra pro závislé na tabáku (např. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti [237]) či doporučený postup léčby závislosti na tabáku. Např. v dokumentu Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku je samostatnou podkapitolou i léčba závislosti na tabáku [53].

Doporučení pro pacienta, které je formulováno jako „zákaz kouření“ bez naplnění dalších bodů krátké intervence, nemůže být efektivní. Dokonce ani předepsání účinné farmakoterapie bez poskytnutí psychobehaviorální podpory nezvyšuje úspěšnost zanechání kouření.

### **1.15 Centra pro závislé na tabáku**

Síť center pro léčbu závislosti na tabáku (pracující po vzoru Nicotine Dependence Center na Mayo Clinic, Rochester, MN, USA) roste v České republice systematicky od roku 2005, a to zejména při pneumologických, interních nebo kardiologických klinikách ve větších nemocnicích. V současné době jich funguje v ČR 42 + 207 vyškolených lékařů. 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) [238].

Referenční centrum pro léčbu tabákové závislosti při III.interní klinice 1.LF UK a VFN v Praze je nejvytíženější z republiky, funguje celou pracovní dobu, za rok je zde léčeno cca 450 nových pacientů. Ostatní centra fungují jen některé dny v týdnu dle možnosti léčbu zajišťujících lékařů.

Přítomnost Nicotine Dependence Center (NDC) na půdě Mayo Clinic umožňuje lékařům kliniky provádět metodu 2 A (Ask, Advise) a R (Refer) tedy zeptat se pacienta, zda kouří, doporučit přestat a v případě zájmu jej odeslat do NDC, nebo zajistit návštěvu konzultanta u lůžka [214]. V ČR jsou velké rezervy právě v dalších bodech krátké intervence – 80 % českých lékařů se ptá na užívání tabáku a doporučuje přestat kouřit. Nenasleduje ale žádná další intervence, tj. nabídka pomoci při odvykání, léčba, plánování kontrol [238]. Existence sítě Center pro závislé na tabáku v ČR dává lékařům možnost využívat podobný model jako v USA – zeptat se, poradit a odeslat na specializované pracoviště.

### **1.15.1. Léčba závislosti na tabáku u nemocných s různým KV rizikem**

Léčba závislosti na tabáku sama o sobě představuje významné snížení celkového KV rizika pacientů. V některých případech lze dokonce hovořit o suplování role praktického lékaře (PL) – pacienti, kteří u svého PL z různých důvodů dlouho nebyli. Stávající model v ČR, tedy že intervenci v Centrech provádí lékař, může být z tohoto pohledu velmi výhodný. Vedle léčby závislosti mohou lékaři v Centrech správným přístupem ovlivňovat i další RF pro KVO a aktivně je vyhledávat.

## **2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE**

### **2.1. Prevalence KVO a rizikových faktorů KVO u pacientů referenčního Centra pro závislé na tabáku v porovnání s obecnou populací kuřáků**

Cílem této práce bylo zjistit, jakým pacientům v porovnání s obecnou populací kuřáků se z hlediska KV rizika věnuje referenční Centrum, zda je činnost Centra zaměřena na pacienty s KVO, kteří by měli odvykat v rámci terapie. Odhadujeme, že výskyt RF 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 již jsou léčeni pro jiná onemocnění.

### **2.2. Efekt Centra v kardiovaskulární prevenci**

Druhým cílem bylo posoudit významnou roli Centra v komplexní KV prevenci. Na základě výše citované literatury odhadujeme, že péče o pacienty s KVO či s vysokým KV rizikem ve smyslu poskytování léčby závislosti na tabáku není dostatečná. Dalším cílem bylo pokusit se odhadnout množství osob, kterým se dostane kvalifikované pomoci a léčby za rok.

### 3. METODIKA

#### 3.1. Prevalence KVO a rizikových faktorů KVO u pacientů referenčního Centra pro závislé na tabáku v porovnání s obecnou populací kuřáků

Retrospektivně jsme posuzovali studijní soubor kuřáků – pacientů Centra pro závislé na tabáku (Centra) v první fázi z hlediska přítomnosti KVO a kardiovaskulárních rizikových faktorů a porovnávali jsme je s 1122 kuřáky z reprezentativního vzorku české populace (studie postMONICA). Obě studie byly průřezové.

Sledovanými parametry byly přítomnost předchozí manifestace KVO, předčasný výskyt KVO, pozitivní rodinná anamnéza, arteriální hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus 2. typu a obezita. Definice termínů jsou uvedeny v tabulce 3.

**Tabulka 3: Definice termínů**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Kardiovaskulární onemocnění | ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, ischemická CMP, ischemická choroba dolních končetin [53]   |
| Arteriální hypertenze       | systolický krevní tlak $\geq 140$ nebo diastolický TK $\geq 90$ mm Hg nebo užívání antihypertenziv   |
| Dyslipidémie                | TC $\geq 5$ mmol/l a/nebo LDL $\geq 3$ mmol/l a/nebo HDL $< 1,1$ mmol/l u žen, $< 0,9$ u mužů, a/nebo TG $\geq 1,7$ mmol/l a/nebo užívání hypolipidemik [11] |
| Diabetes mellitus 2. Typu   | diagnóza z lékařské zprávy nebo užívání antidiabetických léků  |
| Pozitivní rodinná anamnéza  | IM nebo náhlá srdeční smrt u příbuzných prvního stupně a mužského pohlaví mladších 55 let nebo ženského pohlaví mladší 65 let                                |
| Předčasná manifestace KVO   | před 55. rokem u mužů a před 65. rokem u žen   |
| Obezita, centrální obezita  | BMI $\geq 30$ a/nebo obvod pasu $> 102$ cm u mužů, $> 88$ cm u žen [239]   |

## **Studijní soubor a sběr dat**

Do studie bylo zařazeno celkem 1349 po sobě jdoucích pacientů (52,2 % mužů) ve věku 25-64 let (průměrný věk  $44 \pm 11,7$  roků). Všichni tito pacienti přišli do referenčního Centra při III.IK 1.LF UK a VFN v Praze v letech 1/2007 - 12/2009. Do Centra přicházejí lidé bez doporučení nebo s doporučením od ošetřujícího lékaře. Abstinence byla u všech validizovaná měřením CO ve vydechovaném vzduchu při každé konrole. Studijní soubor jsme považovali za specifickou populaci kuřáků, kteří chtějí přestat kouřit.

Jako zdroj dat byl použit speciální internetový elektronický systém, používaný jako elektronická zdravotní dokumentace. V roce 2012 bylo v databázi referenčního Centra cca 3000 pacientů. Studijní populace tak sestává ze 44 % z celkového počtu pacientů Centra. Údaje o všech pacientech studijního souboru byly před vlastním provedením statistického zpracování z důvodu minimalizace chyb důkladně a jednotlivě zkontrolovány podle dostupné zdravotnické dokumentace.

Shromáždili jsme data pocházející z osobní anamnézy, lékařských zpráv, výsledky laboratorních testů a fyzikálního vyšetření. Laboratorní testy byly provedeny u těch pacientů, kteří neměli v poslední době žádné laboratorní testy, ostatní pacienti donesli výsledky od svých lékařů. Laboratorní údaje nebyly k dispozici u 459 (34 %), kteří neposkytli výsledky předchozích testů nebo se na doporučený krevní odběr nedostavili. Tito pacienti byli vyloučeni z analýzy prevalence dyslipidémie.

Na první návštěvě podepsali všichni pacienti informovaný souhlas v souladu se zásadami Helsinské deklarace z roku 1975, zajišťující anonymitu údajů použitých pro statistické analýzy.



## **Kontrolní soubor**

Kontrolní soubor se skládal ze všech kuřáků ve věku 25-64 let ( $n = 1122$ , 54,5 % mužů, průměrný věk  $46 \pm 11$  let) z národní průřezové studie postMONICA [59]. V této studii byl 1% vzorek populace ve věku 25-64 let náhodně vybraných osob z devíti okresů České republiky v letech 2006-2009. Do studie bylo zahrnuto 990 pravidelných denních kuřáků (554 mužů) a 132 příležitostných kuřáků (58 mužů). Definice příležitostného kouření byla kouření méně než jedné cigarety denně. Kuřáctví nebylo ověřováno měřením CO ve vydechovaném vzduchu. Laboratorní údaje byly k dispozici u všech osob. Kontrolní soubor jsme považovali za skupinu kuřáků z běžné populace.

Z důvodu nedostatečného počtu pacientů nebylo provedeno párování obou souborů dle pohlaví a věku. Proto se podíly pacientů v různých věkových skupinách mohou lišit. Charakteristika souborů je uvedena v tabulce 4. Průměrný denní počet cigaret v případě studijního souboru byl  $25 \pm 11$  a  $12 \pm 8$  v případě kontrolního souboru, viz tabulka 4.

**Tabulka 4: Charakteristika souborů**

| Pohlaví                                | Studijní soubor |                 |                   | Kontrolní soubor |                 |                 | P-hodnota              |                        |
|--|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------------|------------------------|
|  | Muži            | Ženy            | Celkem            | Muži             | Ženy            | Celkem          |                        |                        |
| <b>N</b>                               | 52,2 %<br>(704) | 47,8 %<br>(645) | (1349)            | 54,5 %<br>(612)  | 45,5 %<br>(510) | (1122)          | p=0,254                |                        |
| <b>Průměrný věk (roky) (SD)</b>        | 43 ± 11         | 45 ± 12         | 44 ± 12           | 46±11            | 46±11           | 46±11           |                        |                        |
| <b>Věkové kategorie (roky)</b>         |                 |                 |                   |                  |                 |                 | p-hodnota <sup>1</sup> | p-hodnota <sup>2</sup> |
| <b>25 – 34</b>                         | 30,8 %<br>(217) | 27,8 %<br>(179) | 29,4 %<br>(396)   | 20,4 %<br>(125)  | 19,0 %<br>(97)  | 19,8 %<br>(222) | <b>p&lt;0,001</b>      | <b>p&lt;0,001</b>      |
| <b>35 – 44</b>                         | 26,7 %<br>(188) | 19,8 %<br>(128) | 23,4 %<br>(316)   | 27,3 %<br>(167)  | 25,3 %<br>(129) | 26,4 %<br>(296) | p=0,807                | <b>p=0,026</b>         |
| <b>45 – 54</b>                         | 21,7 %<br>(153) | 22,6 %<br>(146) | 22,2 %<br>(299)   | 21,6 %<br>(132)  | 29,6 %<br>(151) | 25,2 %<br>(283) | p=0,965                | <b>p=0,007</b>         |
| <b>55 – 64</b>                         | 20,7 %<br>(146) | 29,8 %<br>(192) | 25,1 %<br>(338)   | 30,7 %<br>(188)  | 26,1 %<br>(133) | 28,6 %<br>(321) | <b>p&lt;0,001</b>      | p=0,165                |
| <b>Průměrná denní spotřeba cigaret</b> | 27 ±12<br>N=694 | 23 ± 9<br>N=639 | 25 ± 11<br>N=1333 | 14 ±9<br>N= 601  | 9 ±6<br>N=501   | 12±8<br>N=1102  | <b>p&lt;0,001</b>      | <b>p&lt;0,001</b>      |

<sup>1</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: muži

<sup>2</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: ženy

Oba soubory jsme porovnávali v těchto parametrech:

1) Podíl pacientů s automaticky vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem, viz tabulka 6.

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).

3) Úroveň KV rizika v příštích 10 letech podle metody SCORE pro věkové kategorie 50-54 a 55 až 59 let u mužů bez automaticky vysokého KV rizika a 55-59 a 60-64 let u žen bez automaticky vysokého KV rizika. Byly použity tabulky specifické pro Českou republiku [52]. Pacienti bez laboratorních dat byli z této analýzy vyloučeni (37,8 % žen, 54/143, 44,5 % mužů, 53/119). Mladí lidé i přes vysokou hladinu rizikových faktorů mají nízké absolutní KV riziko a na druhé straně např. muži nad 60 let mají riziko KV úmrtí přesahující 5-10 %, i když úroveň ostatních KV rizikových faktorů je relativně nízká. Proto bylo SCORE stanoveno pouze ve vybraných věkových kategoriích.

### **Statistická analýza dat**

V analýze byly použity standardní popisné statistiky. Kontinuální proměnné byly popsány pomocí střední a standardní odchylky; kategorické proměnné byly popsány počtem případů a procentickým podílem kategorií. Statisticky významný rozdíl mezi studijním a kontrolním souborem byl porovnáván pomocí párového testu mezi dvěma rozměry. Hladina významnosti byla stanovena na  $\alpha < 0,05$ . Statistické analýzy byly provedeny pomocí Statistica verze 10.

### **3.2. Efekt Centra v kardiovaskulární prevenci**

Ze studijního souboru jsme do další analýzy zařadili 1334 pacientů (52,2 % mužů) ve věku 25-64 let (průměrný věk  $44 \pm 12$  let), kteří přišli do Centra alespoň na jednu kontrolní návštěvu po roce od zanechání kouření, tj. ode dne D (celkem tedy absolvovali minimálně 2 návštěvy – první návštěvu a poslední návštěvu po roce).

## Standardní péče v centru

Na první skríninkové návštěvě je odebrána kompletní anamnéza, měří se obvod pasu a boků, procento tělesného tuku a FEV<sub>1</sub>. Tato měření se znovu opakují na návštěvě po roce od dne D. Krevní odběr se provádí k určení lipidového profilu a za účelem posouzení celkového KV rizika pacientů pouze u pacientů, jejichž lipidový profil nebyl nikdy určen, nebo před dlouhou dobou v souladu s aktuálními doporučeními [48]. Ostatní pacienti jsou požádáni, zda by mohli donést výsledky posledních krevních odběrů od svých lékařů.

Krevní tlak (TK), hmotnost a CO ve vydechovaném vzduchu se měří při každé návštěvě (průměrný počet návštěv na jednoho pacienta je 6-7 za rok). U pacientů používáme škálu Beck Depression Inventory II, BDI-II scale [240], 21 sebehodnotících otázek k posouzení příznaků deprese a Weight Concerns Scale [241] k posouzení obav z přírůstku hmotnosti. Druhou návštěvu (tzv. vstupní návštěvu) absolvovalo 86,4 % pacientů (1152/1334). Během této návštěvy dostanou pacienti doporučení týkající se léčby, obecné informace o prevenci nárůstu hmotnosti a doporučení týkající se pravidelné fyzické aktivity. Závislost na tabáku je léčena dle aktuálních doporučení zahrnujících psychobehaviorální intervenci a farmakoterapie [211].

Všichni pacienti s diagnostikovanou dyslipidemií jsou v Centru dietně edukováni a ti s vysokým KV rizikem doporučení k odborníkům. U pacientů s nízkým KV rizikem je doporučena kontrola laboratoře.

Krevní tlak (TK) se měří na začátku každé návštěvy. V případě  $TK \geq 140/90$  je TK během téže návštěvy znovu zkontrolován. Od roku 2013 používáme aktuálně platnou metodiku pro měření TK dle klinického doporučeného postupu, tedy průměr 2. a 3. hodnoty TK. Pacienti s vysokým KV rizikem a  $TK \geq 140/90$ , nebo pacienti s  $TK \geq 140/90$  na více návštěvách, jsou doporučeni ke kontrole u praktického lékaře nebo specialisty.

Přírůstek tělesné hmotnosti v Centru také sledujeme. Všechny pacienty, kteří jsou obézní a souhlasí s intervencí, doporučujeme do obezitologické ambulance.

Pacienty se záchytem deprese, subjektivně udávaných dechových obtíží nebo na základě snížených hodnot FEV<sub>1</sub> (< 80 %) [242], se záchytem tyreopatie (dle hodnot TSH) či hyperglykemie odesíláme k PL nebo specialistovi.

### **Příprava a hodnocení dat**

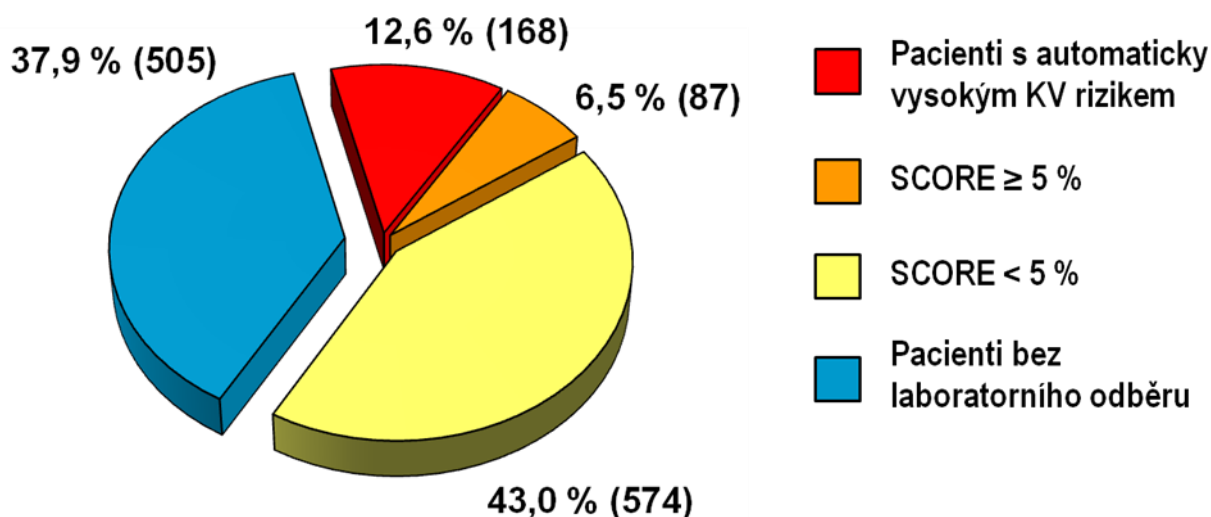
Retrospektivně jsme hodnotili úroveň KV rizika pomocí metody SCORE u pacientů bez automaticky vysokého KV rizika pomocí speciální webové aplikace Euromise Centra pro výpočet SCORE [243]. Poměr TC/HDL byl použit pouze u pacientů s nízkými hladinami HDL. Nová doporučení z roku 2007 uvádí, že každý se SCORE  $\geq 5\%$  je ve vysokém KV riziku [48]. Tabulka 5 uvádí definici termínů.

**Tabulka 5: Definice termínů**

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Automaticky vysoké celkové KV riziko | KVO v osobní anamnéze, DM 2. typu nebo DM 1. typu s mikroalbuminurií, velmi vysoká úroveň jednotlivých rizikových faktorů (TC $\geq 8$ mmol/l, LDL-cholesterol $\geq 6$ mmol/l, TK $\geq 180/110$ mmHg), chronické onemocnění ledvin [48] |
| Kardiovaskulární onemocnění          | ICHS, IM, ischemická CMP, ICHDK   |
| Arteriální hypertenze                | systolický TK $\geq 140$ nebo diastolický TK $\geq 90$ mm Hg  |
| Dyslipidémie                         | celkový cholesterol $\geq 5$ mmol/l a/nebo LDL-cholesterol $\geq 3$ mmol/l a/nebo TG $\geq 1,7$ mmol/l  |
| Obezita                              | body mass index $\geq 30$   |
| Centrální obezita                    | obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen   |
| Vybrané choroby                      | Chronická obstruktivní plicní nemoc (CHOPN), asthma bronchiale, rozstroušená skleróza (RS), zhoubné novotvary   |

Pacienti byli rozděleni do skupin podle KV rizika (graf 4). Automaticky vysoké KV riziko mělo 12,6 % pacientů (168/1334). Laboratorní data byla k dispozici u 56,7 % pacientů bez automaticky vysokého KV rizika (661/1166). Zbývající pacienti (505/1166) nešli na odběr krve nebo neposkytnuli poslední/nedávné výsledky svých laboratorních testů.

**Graf 4: Podíl pacientů Centra (N = 1334) dle KV rizika**



Validizovaná abstinence (CO ve výdechu <10 parts per million) po roce byla stanovena u všech pacientů rozdělených dle KV rizika.

Sledovali jsme, jak se jednotlivé podskupiny lišily v závislosti na některých možných prediktivních parametrech jako je věk, pohlaví, denní spotřeba cigaret, FTCD, počet kontrolních návštěv, úroveň vzdělání, další vybraná onemocnění a délka užívání doporučené farmakoterapie. Výběr onemocnění (tab. 5), která by mohla potenciálně ovlivnit pacientovu motivaci přestat kouřit, byl proveden na základě velkého počtu pacientů našeho Centra s CHOPN, astma bronchiale, roztroušenou sklerózou (RS) a nádorovým onemocněním.

U pacientů Centra jsme dále hodnotili záchyt hypertenze, dyslipidémie a obezity. Z analýzy dyslipidémie jsme vyloučili pacienty s izolovaně sníženými koncentracemi HDL cholesterolu, protože tento typ dyslipidémie není indikací k zahájení hypolipidemické farmakoterapie nebo doporučení ke specialistovi v případě nízkorizikového pacienta.

Všichni pacienti Centra jsou při první návštěvě dotázáni, z jakého informačního zdroje se o Centru dozvěděli. Tuto otázku jsme zpracovali u všech pacientů (1349) v závislosti na přítomnosti KVO.

### **Statistická analýza dat**

K sumarizaci kontinuálních proměnných jsme použili základní popisnou statistiku: průměr, medián, percentily. Diskrétní proměnné byly charakterizovány počtem pozorování a jejich podílem. Pro srovnání základních vlastností mezi definovanými skupinami byl použit Kruskal-Wallis test, v případě potřeby následován několikanásobným porovnáním průměrné hodnoty metodou pro určení rozdílu mezi jednotlivými skupinami. Diskrétní charakteristiky byly porovnávány pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu. Míra úspěšnosti mezi souborem vysoce rizikových pacientů a pacientů se SCORE < 5 % byla porovnávána použitím Fisherova exaktního testu.

Model jednorozměrné a vícerozměrné logistické regrese byl použit pro kvantifikaci prediktivní síly sledovaných faktorů ve vztahu k definovanému konečnému bodu (jeden rok abstinence). Potenciální prediktory byly kódovány jako binární faktory podle jejich hodnoty rizika. Prediktivní síla těchto faktorů je pak dána OR (odds ratio) doplněnými o 95% interval spolehlivosti a zjištěnou úroveň významnosti.

## 4. VÝSLEDKY

### 4.1. Prevalence KVO a rizikových faktorů KVO u pacientů referenčního Centra pro závislé na tabáku v porovnání s obecnou populací kuřáků

Podíly pacientů s automaticky vysokým KV rizikem, stejně jako pacientů s KVO jsou uvedeny v tabulkách 6-8. 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,  $p = 0,028$ ). Graf 5 ukazuje prevalenci předčasných KVO u mužů ve věkové skupině 55 až 64 let. Vzhledem k horní věkové hranice pro ženy byla prevalence předčasných KVO u žen 100 %.

V obou souborech neměl žádný z pacientů DM 1 s mikroalbumiurií nebo chronické onemocnění ledvin.

Prevalence diabetu 2. typu byla 5,6 % ve studijním souboru (75/1349) vs 5,2 % v kontrolním souboru (58/1122) ( $p = 0,742$ ).

**Tabulka 6: Pacienti s automaticky vysokým KV rizikem**

|  | Studijní soubor |                 | Kontrolní soubor |                 | P-<br>hodnota                             |
|--|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|---|
| N  | 1349            |                 | 1122             |                 | <b>p=0,004</b>                            |
|  | 12,5 % (169)    |                 | 8,9 % (100)      |                 |   |
|  | muži<br>(N=704) | ženy<br>(N=645) | muži<br>(N=612)  | ženy<br>(N=510) |   |
| Pacienti s<br>automaticky<br>vysokým KV<br>rizikem | 14,9 %<br>(105) | 9,9 %<br>(64)   | 11,9 %<br>(73)   | 5,3 %<br>(27)   | $p^1=0,112$<br><b>p<sup>2</sup>=0,005</b> |

<sup>1</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: muži

<sup>2</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: ženy



**Tabulka 7: Pacienti s KVO**

|                | Studijní soubor |                 | Kontrolní soubor |                 | p-hodnota   |
|----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|---|
| Pacienti s KVO | 7,1 % (96)      |                 | 4,1 % (46)       |                 | <b>p=0,001</b>                                      |
| Pohlaví        | Muži<br>(N=704) | ženy<br>(N=645) | muži<br>(N=612)  | ženy<br>(N=510) |   |
| Pacienti s KVO | 9,2 % (65)      | 4,8 % (31)      | 5,1 % (31)       | 2,9 % (15)      | <b>p<sup>1</sup>=0,004</b><br>p <sup>2</sup> =0,100 |

<sup>1</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: muži

<sup>2</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: ženy

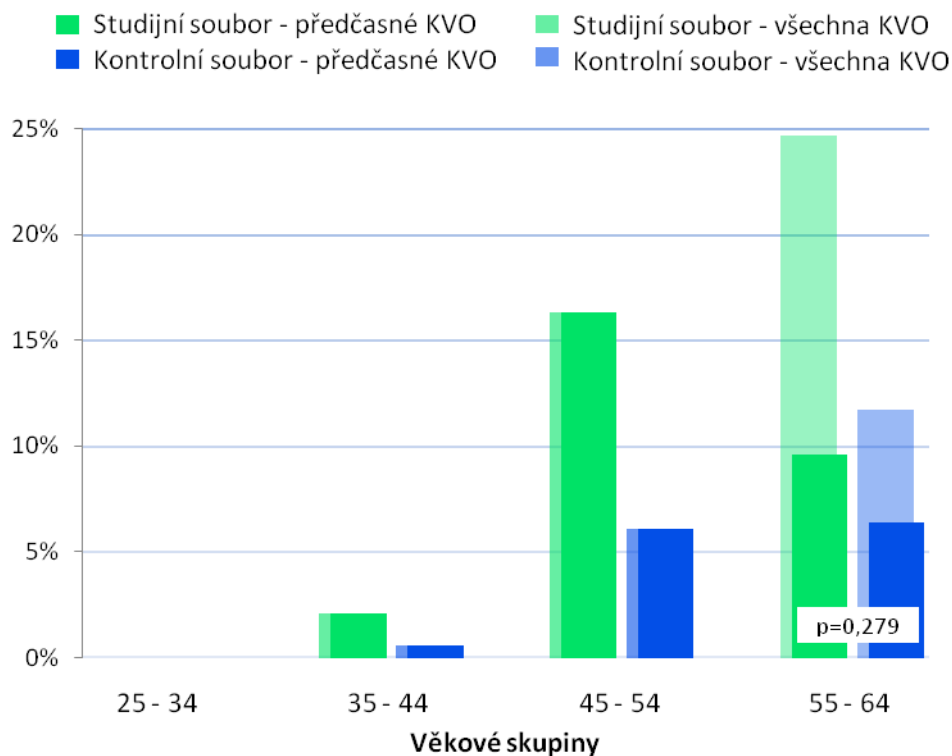
**Tabulka 8: Prevalence KVO ve věkových skupinách**

| Věková skupina | Muži               |                    |                        | Ženy               |                    |                        |
|----------------|--------------------|--------------------|------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
|                | Studijní<br>(704)  | Kontrolní<br>(612) | p-hodnota <sup>1</sup> | Studijní<br>(645)  | Kontrolní<br>(510) | p-hodnota <sup>2</sup> |
| 25 – 34        | 0                  | 0                  | 1,000                  | 0                  | 0                  | 1,000                  |
| 35 – 44        | 2,1 %<br>(4/188)   | 0,6 %<br>(1/167)   | 0,229                  | 0,8 %<br>(1/128)   | 0,8 %<br>(1/129)   | 1,000                  |
| 45 – 54        | 16,3 %<br>(25/153) | 6,1 %<br>(8/132)   | <b>0,009</b>           | 2,1 %<br>(3/146)   | 3,3 %<br>(5/151)   | 0,487                  |
| 55 – 64        | 24,7 %<br>(36/146) | 11,7 %<br>(22/188) | <b>0,002</b>           | 14,1 %<br>(27/192) | 6,8 %<br>(9/133)   | <b>0,039</b>           |

<sup>1</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: muži

<sup>2</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: ženy

**Graf 5: Prevalence KVO a předčasných KVO u mužů**



Prevalence KV rizikových faktorů byla hodnocena u kuřáků bez automaticky vysokého KV rizika (1181 pacientů studijního souboru, 1022 pacientů kontrolního souboru), viz tabulka 9 a graf 6, 7.

Počty rizikových faktorů byly hodnoceny u jedinců obou vzorků, viz tabulka 10 a graf 8, 9. Pacienti bez dostupných laboratorních údajů (N 459) byli vyloučeni z analýzy prevalence dyslipidémie.

Celkové kardiovaskulární riziko (SCORE) bylo hodnocena ve dvou věkových kategoriích: 50-54 a 55 až 59 let u mužů, 55-59 a 60-64 let u žen bez automaticky vysokého KV rizika, viz tabulka 11.

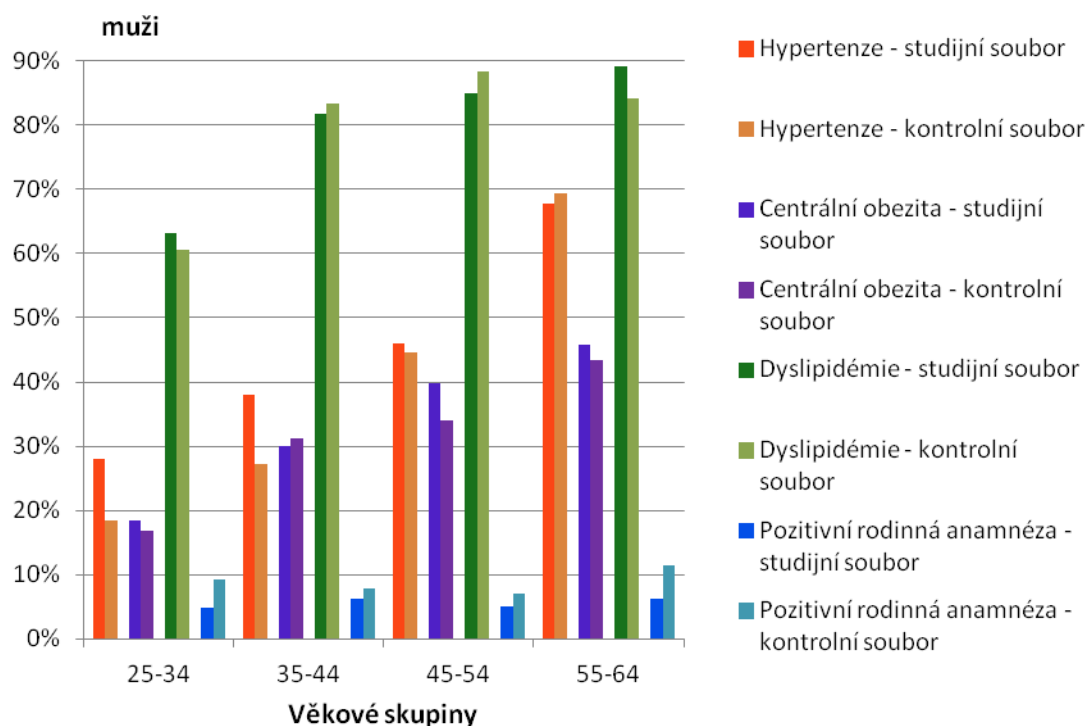
**Tabulka 9: Prevalence KV rizikových faktorů u pacientů bez známek klinického či preklinického KV onemocnění**

| Parametry                  | Studijní soubor<br>N= 1180 |                     | Kontrolní soubor<br>N= 1022 |                 | P-hodnota Fisherova<br>exaktního testu |                   |
|----------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|--|-------------------|
|                            | Muži<br>(N=599)            | Ženy<br>(N=581)     | Muži<br>(N=539)             | Ženy<br>(N=483) | Muži <sup>1</sup>                      | Ženy <sup>2</sup> |
| Arteriální hypertenze      | 40,7 %<br>(244/599)        | 28,2 %<br>(164/581) | 41,2 %<br>(222)             | 30,4 %<br>(147) | 0,904                                  | 0,457             |
| Centrální obezita          | 30,3 %<br>(178/588)        | 31,1 %<br>(174/559) | 32,1 %<br>(173)             | 43,5 %<br>(210) | 0,520                                  | <0,001            |
| BMI ≥ 25 - 29.9            | 46,6 %<br>(277/595)        | 25,4 %<br>(145/570) | 40,8 %<br>(220)             | 28,6 %<br>(138) | 0,055                                  | 0,265             |
| BMI ≥ 30                   | 22,0 %<br>(131/595)        | 14,4 %<br>(82/570)  | 29,7 %<br>(160)             | 26,7 %<br>(129) | <b>0,003</b>                           | < <b>0,001</b>    |
| Dyslipidémie               | 77,5 %<br>(279/360)        | 70,9 %<br>(256/361) | 79,6 %<br>(429)             | 70,2 %<br>(339) | 0,455                                  | 0,879             |
| Pozitivní rodinná anamnéza | 5,6 %<br>(30/539)          | 4,3 %<br>(22/514)   | 9,1 %<br>(49)               | 9,7 %<br>(47)   | <b>0,035</b>                           | <b>0,001</b>      |

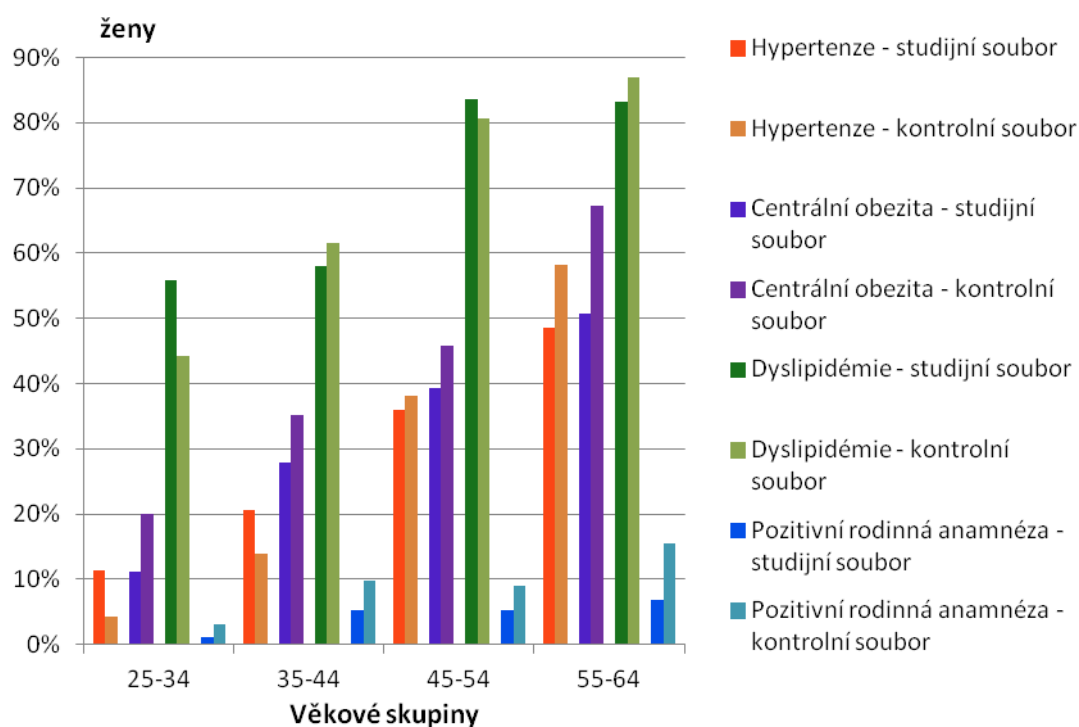
<sup>1</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: muži

<sup>2</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: ženy

**Graf 6: Prevalence KV rizikových faktorů podle věkových kategorií u mužů**



**Graf 7: Prevalence KV rizikových faktorů podle věkových kategorií u žen**



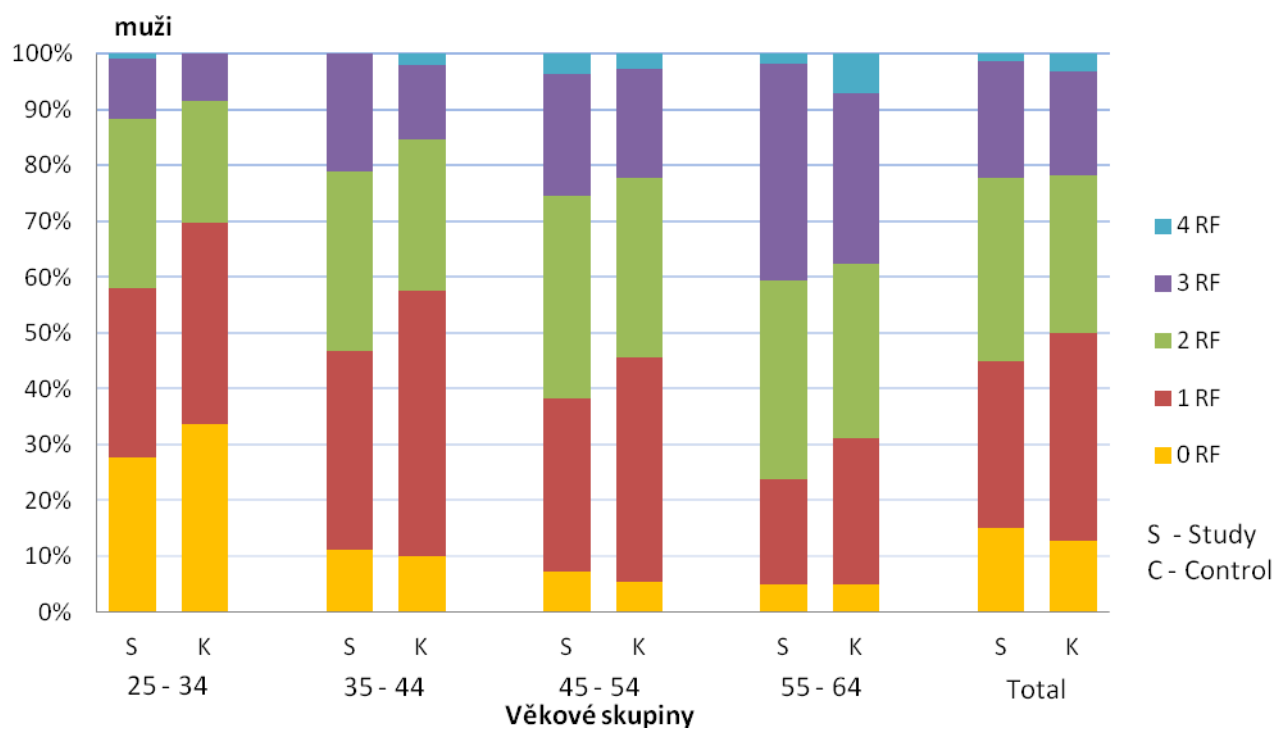
**Tabulka 10: Počet rizikových faktorů u jednotlivců (RF – arteriální hypertenze, centrální obezita, dyslipidémie, pozitivní rodinná anamnéza)**

|             | Studijní soubor<br>N= 621 |                 | Kontrolní soubor<br>N= 1022 |                 | P-hodnota<br>Fisherova<br>exaktního testu |                   | P-hodnota<br>Pearsonova<br>chí-kvadrát testu |                   |
|-------------|---------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|---|-------------------|--|-------------------|
|             | Muži<br>(N=316)           | Ženy<br>(N=305) | Muži<br>(N=539)             | Ženy<br>(N=483) | Muži <sup>1</sup>                         | Ženy <sup>2</sup> | Muži <sup>1</sup>                            | Ženy <sup>2</sup> |
| <b>0 RF</b> | 15,2 %<br>(48)            | 19,0 %<br>(58)  | 12,8 %<br>(69)              | 18,6 %<br>(90)  | 0,354                                     | 0,925             | 0,060  | <b>0,030</b>      |
| <b>1 RF</b> | 29,7 %<br>(94)            | 41,6 %<br>(127) | 37,3 %<br>(201)             | 32,7 %<br>(158) | <b>0,026</b>                              | <b>0,012</b>      |  |                   |
| <b>2 RF</b> | 32,9 %<br>(104)           | 24,9 %<br>(76)  | 28,2 %<br>(152)             | 27,1 %<br>(131) | 0,164                                     | 0,507             |  |                   |
| <b>3 RF</b> | 20,9 %<br>(66)            | 13,8 %<br>(42)  | 18,6 %<br>(100)             | 19,3 %<br>(93)  | 0,421                                     | 0,052             |  |                   |
| <b>4 RF</b> | 1,3 % (4)                 | 0,7 % (2)       | 3,2 %<br>(17)               | 2,3 %<br>(11)   | 0,109                                     | 0,092             |  |                   |

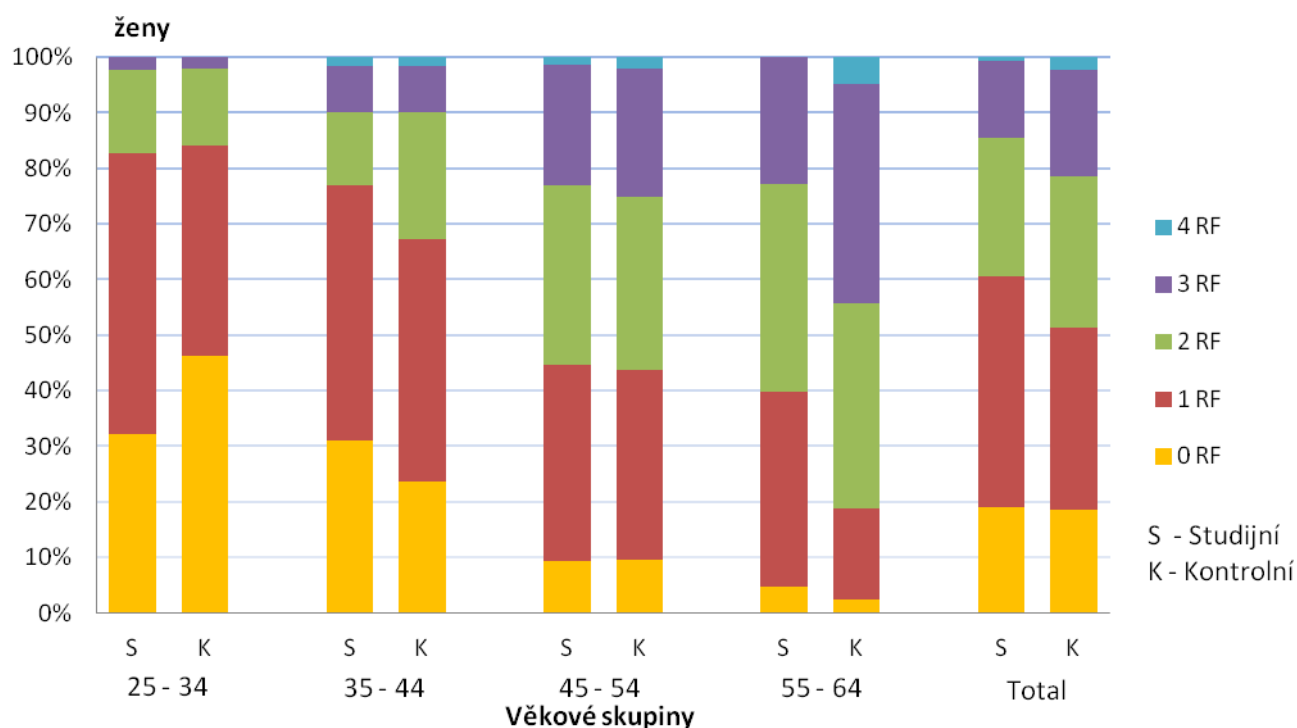
<sup>1</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: muži

<sup>2</sup> Rozdíl mezi dvěma rozměry: ženy

**Graf 8: Podíl pacientů podle počtu rizikových faktorů u mužů (RF – arteriální hypertenze, centrální obezita, dyslipidémie, pozitivní rodinná anamnéza)**



**Graf 9: Podíl pacientů podle počtu rizikových faktorů u žen (RF – arteriální hypertenze, centrální obezita, dyslipidémie, pozitivní rodinná anamnéza)**



**Tabulka 11: Podíl pacientů podle KV rizika (dle SCORE)**

| Pohlaví, věkové skupiny | Studijní soubor  |                             | Kontrolní soubor |                             | P-hodnota Fisherova exaktního testu |
|-------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
|                         | Všichni pacienti | Pacienti se SCORE $\geq$ 5% | Všichni pacienti | Pacienti se SCORE $\geq$ 5% |                                     |
| muži, 50-54 let         | 29               | 24,1 % (7)                  | 66               | 31,8 % (21)                 | 0,626                               |
| muži, 55-59 let         | 37               | 89,2 % (33)                 | 93               | 98,9 % (92)                 | <b>0,023</b>                        |
| ženy, 55-59 let         | 52               | 0 % (0)                     | 75               | 16,0 % (12)                 | <b>0,001</b>                        |
| ženy, 60-64 let         | 37               | 48,6 % (18)                 | 45               | 80,0 % (36)                 | <b>0,005</b>                        |

#### 4.2. Efekt Centra v kardiovaskulární prevenci

Úspěšnost po uplynutí jednoho roku od dne D podle kategorií KV rizika je uvedena v tabulce 12. U pacientů, kteří absolvovali jen první návštěvu a kontrolní návštěvu po roce ode dne D (sloupec Všichni pacienti), byla úspěšnost nižší než u pacientů, kteří přišli alespoň na 3 návštěvy, jednou z nichž druhá, tzv. vstupní návštěva. Nejvyšší úspěšnost byla u pacientů se SCORE < 5 %. Pacienti s vysokým KV rizikem měli tendenci mít nižší úspěšnost, ale výsledek nedosáhl statistické významnosti. Rozdíl mezi úspěšností pacientů se SCORE < 5 % a vysoce KV rizikových pacientů byl minimální u pacientů s nejméně 3 návštěvami a dokonce mírně vyšší u pacientů s vysokým KV rizikem. Úspěšnost byla nejnižší u pacientů bez laboratorních dat. 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 %.

**Tabulka 12: Úspěšnost po uplynutí jednoho roku ode dne D podle KV rizikových kategorií**

| Skupina pacientů                    | Úspěšnost (%)    |                                 | p-hodnota Fisherova exaktního testu <sup>1</sup> |
|-------------------------------------|------------------|---------------------------------|--|
|                                     | Všichni pacienti | Pacienti s nejméně 3 návštěvami |  |
| <b>Všichni</b>                      | 37,9 (506/1 334) | 42,5 (490/1 152)                | -  |
| <b>SCORE &lt; 5 %</b>               | 44,3 (254/574)   | 46,2 (248/537)                  | Reference  |
| <b>S vysokým KV rizikem</b>         | 41,2 (105/255)   | 47,3 (104/220)                  | 0,410 (0,810)                                    |
| <i>Automaticky vysoké KV riziko</i> | 39,9 (67/168)    | 47,5 (67/141)                   | 0,331 (0,777)                                    |
| <i>SCORE ≥ 5 %</i>                  | 43,7 (38/87)     | 46,8 (37/79)                    | 0,999 (0,999)                                    |
| <b>Bez laboratorních dat</b>        | 29,1 (147/505)   | 34,9 (138/395)                  | <b>&lt;0,001 (0,001)</b>                         |

<sup>1</sup> P-hodnota Fisherova exaktního testu pro danou kategorii v porovnání s pacienty s SCORE < 5%; všichni pacienti (pacienti s nejméně 3 návštěvami).

Úspěšnost u pacientů s KVO ve věkové skupině 55 až 64 let byla 43 % (27/63) v porovnání s 26 % (7/27) ve skupině 45 až 54 let. Statistická významnost nebyla stanovena vzhledem k malé velikosti vzorku.

Tabulka 13 obsahuje charakteristiku pacientů podle KV rizika a vybrané parametry, které by mohly mít vliv na úspěšnost. Pacienti všech kategorií byli silně závislí na nikotinu dle FTCD. Ve srovnání s pacienty s nízkým KV rizikem kouřili pacienti s vysokým KV rizikem signifikantně více cigaret denně, signifikantně častěji trpěli dalším vybraným onemocněním, 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. Pacienti bez laboratorních dat měli signifikantně nižší počet kontrolních návštěv a méně jich užívalo doporučenou farmakoterapii minimálně 3 měsíce v porovnání s pacienty s nízkým KV rizikem. Více pacientů v této podskupině mělo nízkou fyzickou závislostí na nikotinu (FTCD 0-1).



**Tabulka 13: Základní charakteristika podle KV rizika**

| Parametry                                | Všichni pacienti | SCORE < 5 %          | Vysoké KV riziko <sup>1</sup> | Bez laboratorních dat | P-hodnota <sup>4</sup> |
|--|------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>N</b>                                 | 1 334            | 574                  | 255                           | 505                   |                        |
| <b>Věk (roky)</b>                        |                  |                      |                               |                       |                        |
| <i>median (průměrný)</i>                 | 44 (44)          | 38 (40) <sup>a</sup> | 57 (56) <sup>b</sup>          | 41 (42) <sup>a</sup>  | <b>&lt;0,001</b>       |
| <i>rozsah (5 % - 95 %)</i>               | 27 - 62          | 26 - 59              | 41 - 64                       | 27 - 61               |                        |
| <b>Muži, n (%)</b>                       | 697 (52,2)       | 270 (47,0)           | 174 (68,2)                    | 253 (50,1)            | <b>&lt;0,001</b>       |
| <b>Počet cigaret za den, n (%)</b>       |                  |                      |                               |                       |                        |
| <i>median (průměrný)</i>                 | 20 (25)          | 20 (25) <sup>a</sup> | 25 (27) <sup>b</sup>          | 20 (24) <sup>a</sup>  | <b>0,005</b>           |
| 1-10                                     | 89 (6,8)         | 33 (5,8)             | 17 (6,7)                      | 39 (7,8)              | <b>0,009</b>           |
| 11-20                                    | 634 (48,1)       | 295 (52,1)           | 104 (41,1)                    | 235 (47,1)            |                        |
| 21-30                                    | 348 (26,4)       | 139 (24,6)           | 66 (26,1)                     | 143 (28,7)            |                        |
| ≥ 31                                     | 247 (18,7)       | 99 (17,5)            | 66 (26,1)                     | 82 (16,4)             |                        |
| <b>FTCD<sup>2</sup> Score, n (%)</b>     |                  |                      |                               |                       |                        |
| <i>median (průměrný)</i>                 | 6 (6)            | 6 (6)                | 6 (6)                         | 6 (6)                 | 0,65                   |
| 0 - 1                                    | 52 (4,9)         | 17 (3,8)             | 6 (2,9)                       | 29 (7,2)              | 0,10                   |
| 2 - 5                                    | 398 (37,7)       | 166 (37,2)           | 81 (39,3)                     | 151 (37,5)            |                        |
| ≥ 6                                      | 605 (57,3)       | 263 (59,0)           | 119 (57,8)                    | 223 (55,3)            |                        |
| <b>Kontrolní návštěvy, n (%)</b>         |                  |                      |                               |                       |                        |
| 2-5                                      | 711 (53,3)       | 243 (42,3)           | 130 (51,0)                    | 338 (66,9)            | <b>&lt;0,001</b>       |
| 6 a více                                 | 623 (46,7)       | 331 (57,7)           | 125 (49,0)                    | 167 (33,1)            |                        |
| <b>Vzdělání, n (%)</b>                   |                  |                      |                               |                       |                        |
| Základní                                 | 137 (10,3)       | 44 (7,7)             | 38 (14,9)                     | 55 (10,9)             | <b>0,005</b>           |
| Středoškolské                            | 819 (61,4)       | 348 (60,6)           | 159 (62,4)                    | 312 (61,8)            |                        |
| Vysokoškolské                            | 378 (28,3)       | 182 (31,7)           | 58 (22,7)                     | 138 (27,3)            |                        |
| <b>Vybrané nemoci<sup>3</sup>, n (%)</b> |                  |                      |                               |                       |                        |
| An                                       | 233 (17,5)       | 92 (16,0)            | 66 (25,9)                     | 75 (14,9)             | <b>&lt;0,001</b>       |
| <b>Délka farmakoterapie, n (%)</b>       |                  |                      |                               |                       |                        |
| Minimálně 3 měsíce                       | 537 (40,7)       | 278 (49,1)           | 101 (39,9)                    | 158 (31,7)            | <b>&lt;0,001</b>       |

<sup>1</sup> SCORE ≥ 5% a automaticky vysoké KV riziko

<sup>2</sup> FTCD - Fagerström Test for Cigarette Dependence

<sup>3</sup> CHOPN, Astma bronchiální, RS nebo zhoubný nádor

<sup>4</sup> Kontinuální parametry byly porovnány pomocí Kruskal-Wallisova testu. Pokud byl výsledek významný, bylo použito více srovnání průměrných pozic k určení rozdílu mezi jednotlivými skupinami. Homogenním skupinám jsou přiřazena stejná písmena. Diskrétní charakteristiky byly porovnány pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu.

Vícerozměrná logistická regrese (tabulka 14) pouze u pacientů s určeným SCORE ukázala, že KV riziko, věk při první návštěvě, FTCD, úroveň vzdělání a vybraná onemocnění nebyly prediktory úspěšné abstinence po jednom roce (tabulka 14). Naopak mužské pohlaví, počet kontrolních návštěv větší než 6 a užívání doporučené farmakoterapie alespoň 3 měsíce bylo asociováno s abstinencí po roce.

**Tabulka 14: Jednorozměrná a vícerozměrné logistická regrese hodnotící vlastnosti spojené s úspěšnou roční abstinencí - pouze pacienti s vyhodnoceným KV rizikem**

|                                    | Jednorozměrná analýza |                           |                        | Vícerozměrná analýza<br>(N=636) |                        |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
|                                    | N                     | OR (95 % CI) <sup>2</sup> | P-hodnota <sup>2</sup> | OR (95 % CI) <sup>2</sup>       | P-hodnota <sup>2</sup> |
| <b>KV riziko</b>                   |                       |                           |                        |                                 |                        |
| SCORE < 5 %                        | 574                   | Reference                 | -                      | reference                       | -                      |
| Vysoké KV riziko <sup>1</sup>      | 255                   | 0,88 (0,65-1,19)          | 0,410                  | 0,97 (0,56-1,70)                | 0,92                   |
| <b>Pohlaví</b>                     |                       |                           |                        |                                 |                        |
| Muži                               | 444                   | Reference                 | -                      |                                 |                        |
| Ženy                               | 385                   | 0,82 (0,63-1,09)          | 0,172                  | 0,65 (0,43-0,97)                | <b>0,03</b>            |
| <b>Věk první cigarety (roky)</b>   |                       |                           |                        |                                 |                        |
| ≤ 39                               | 304                   | Reference                 | -                      | reference                       | -                      |
| 40 – 49                            | 166                   | 0,84 (0,57-1,23)          | 0,371                  | 0,72 (0,42-1,21)                | 0,21                   |
| 50-59                              | 240                   | 1,05 (0,75-1,47)          | 0,786                  | 1,23 (0,72-2,10)                | 0,46                   |
| ≥ 60                               | 119                   | 1,12 (0,73-1,71)          | 0,603                  | 1,02 (0,47-2,18)                | 0,96                   |
| <b>Počet cigarety za den</b>       |                       |                           |                        |                                 |                        |
| 1-10                               | 50                    | Reference                 | -                      | reference                       | -                      |
| 11-20                              | 399                   | 0,50 (0,27-0,91)          | <b>0,024</b>           | 0,53 (0,23-1,20)                | 0,16                   |
| 21-30                              | 205                   | 0,47 (0,25-0,89)          | <b>0,020</b>           | 0,37 (0,15-0,90)                | <b>0,03</b>            |
| ≥ 31                               | 165                   | 0,31 (0,16-0,61)          | <b>0,001</b>           | 0,25 (0,10-0,66)                | <b>0,005</b>           |
| <b>FTCD Score</b>                  |                       |                           |                        |                                 |                        |
| 0 – 1                              | 23                    | reference                 | -                      | reference                       | -                      |
| 2 – 5                              | 247                   | 0,82 (0,35-1,93)          | 0,650                  | 1,07 (0,37-3,08)                | 0,89                   |
| ≥ 6                                | 382                   | 0,72 (0,31-1,68)          | 0,447                  | 1,17 (0,39-3,50)                | 0,77                   |
| <b>Kontrolní návštěvy</b>          |                       |                           |                        |                                 |                        |
| 2-5                                | 373                   | reference                 | -                      | reference                       | -                      |
| 6 a více                           | 456                   | 7,29 (5,29-10,05)         | <b>&lt;0,001</b>       | 5,32 (3,43-8,23)                | <b>&lt;0,001</b>       |
| <b>Vzdělání</b>                    |                       |                           |                        |                                 |                        |
| Základní                           | 82                    | reference                 | -                      | reference                       | -                      |
| Středoškolské                      | 507                   | 1,02 (0,64-1,64)          | 0,926                  | 1,18 (0,63-2,21)                | 0,61                   |
| Vysokoškolské                      | 240                   | 1,24 (0,74-2,05)          | 0,414                  | 1,17 (0,59-2,34)                | 0,65                   |
| <b>Vybrané nemoci</b>              |                       |                           |                        |                                 |                        |
| Ne                                 | 671                   | reference                 | -                      | reference                       | -                      |
| Ano                                | 158                   | 0,93 (0,65-1,31)          | 0,666                  | 0,74 (0,46-1,2)                 | 0,23                   |
| <b>Délka farmakoterapie</b>        |                       |                           |                        |                                 |                        |
| Bez terapie nebo méně než 3 měsíce | 440                   | reference                 | -                      | reference                       | -                      |
| Minimálně 3 měsíce                 | 379                   | 4,71 (3,5-6,35)           | <b>&lt;0,001</b>       | 2,39 (1,57-3,64)                | <b>&lt;0,001</b>       |

<sup>1</sup> SCORE ≥ 5 % a automaticky vysoké KV riziko

<sup>2</sup> Odds ratio pro úspěšné zanechání kouření s 95% CI a p-hodnotou Waldova testu. OR větší než 1,0 znamená vyšší šanci abstinence.

Co se týče dalších KV rizikových faktorů nově zjištěných detekovaných v Centru, 3,1 % pacientů (42/1334) bylo doporučeno ke svému lékaři kvůli vysokým hodnotám TK opakovaně naměřeným v Centru. Bez předchozí anamnézy arteriální hypertenze bylo 64,3 % z těchto pacientů (27/42) a 16,6 % (7/42) mělo SCORE ≥ 5 %.

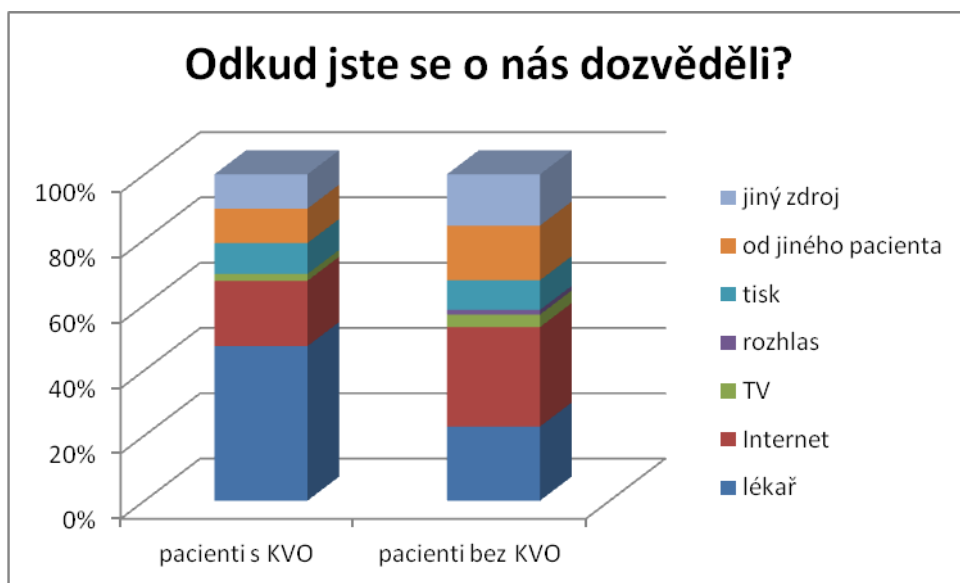
Z 357 osob bez osobní anamnézy dyslipidémie, kteří byli v Centru odesláni na krevní odběr, 62,5 % (223/357) byla zjištěna dyslipidémie (definice viz tabulka 5). Dyslipidémie byla zjištěna u 86,3 % pacientů s vysokým KV rizikem bez osobní anamnézy dyslipidémie (44/51) - v 88,6 % pacientů se SCORE  $\geq$  5% (31/35). 16,9 % pacientů se SCORE < 5 % (97/574) a 15,7 % pacientů s vysokým KV rizikem (40/255) bylo doporučeno k PL nebo specialistovi pro zjištění dyslipidémie. Z nich 71,5 % (98/137) nemělo preexistující dyslipidémii.

S doporučením do obezitologické ambulance souhlasilo 4,2 % pacientů (56/1334), mezi nimiž bylo 3,8 % pacientů se SCORE < 5 % (22/574). Z 50 po roce úspěšných pacientů s vysokým KV rizikem bez centrální obezity při první návštěvě mělo 18 % pacientů (9/50) centrální obezitu po uplynutí jednoho roku od dne D a 46 % z nich (23/50) nikoli, viz tabulka 15.

**Tabulka 15: Centrální obezita u pacientů s vysokým KV rizikem, kteří nekouří při kontrolní návštěvě po jednom roce (N = 103)**

| Centrální obezita při první návštěvě | Centrální obezita při kontrolní návštěvě po roce |                   |         |
|--------------------------------------|--|-------------------|---------|
|                                      | $\leq$ 88 resp. 102 cm                           | > 88 resp. 102 cm | neznámo |
| $\leq$ 88 resp. 102 cm               | 23   | 9                 | 18      |
| > 88 resp. 102 cm                    | 1  | 36                | 16      |

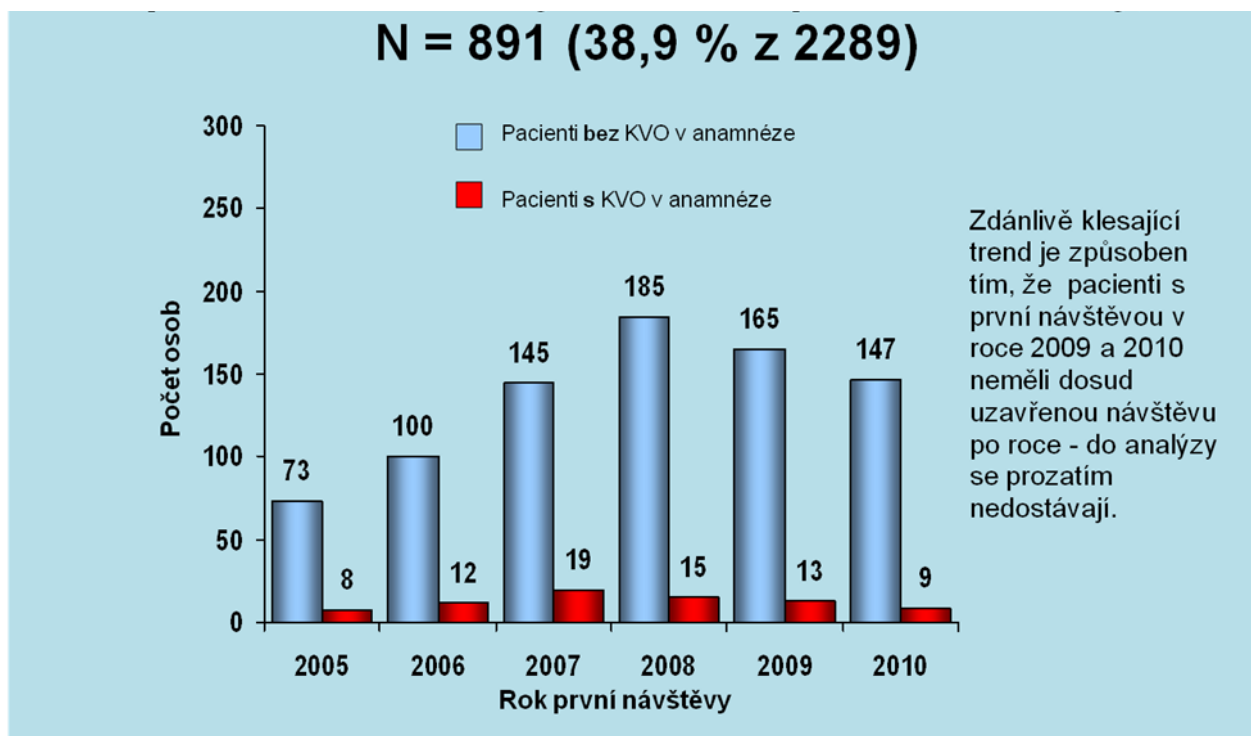
**Graf 10: Odkud jste se o nás dozvěděl/a?**



Na otázku „Odkud jste se o nás dozvěděl/a“ odpovědělo 46,9 % pacientů s KVO (45/96), že byli doporučeni lékařem. V populaci primární prevence to bylo 22,7 % (284/1253) (graf 10).

Léčbu s minimálně vstupní intervencí a kontrolou po roce absolvovalo v referenčním Centru v letech 2005-2011 celkem 2289 pacientů. Roční abstinence ověřená měřením CO činila 38,9 % (891/2289) (graf 11) [244].

**Graf 11: Počty osob, které při kontrolní návštěvě po roce nekouřily dle roku první návštěvy**



Každoročně přestalo kouřit v referenčním Centru průměrně 149 osob (891/6) (graf 11). Výsledky studie pacientů z našeho centra ukázaly, že pacienti s vysokým KV rizikem (SCORE  $\geq$  5 %) tvoří 19,1 % (225/1334) (graf 4) a že jejich úspěšnost je srovnatelná s úspěšností nízkorizikových pacientů (tabulka 12). Ročně tedy přestane kouřit v referenčním Centru průměrně 28 osob s vysokým KV rizikem.

## 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 tedy hledají odbornou pomoc častěji a/nebo jsou častěji doporučováni do Centra, které se nachází v poliklinice VFN. Také vyhodnocení odpovědí pacientů Centra na dotaz „Odkud jste se o nás dozvěděl/a?“ ukazuje, že pacienti s KVO jsou lékaři doporučováni k léčbě častěji.

Do Centra přišlo přibližně stejné procento kuřáků s diabetem mellitem 2. typu, jako byl výskyt v kontrolní obecné populaci kuřáků. Tato vysoce riziková skupina pacientů tedy ve zvýšené míře odvykat nechodí.

Prevalence KVO ve všech věkových kategoriích s výjimkou žen ve věku 45-54 let byla vyšší u pacientů Centra než v obecné populaci kuřáků. Výskyt předčasných KVO u mužů ve věku 55-64 let ale nebyl u pacientů Centra významně vyšší. KVO bylo častější u mladších pacientů Centra než v běžné populaci, jak vyplývá z věkové struktury pacientů s KVO. Léčba závislosti na tabáku u pacientů s nízkým KV rizikem, zejména mladých lidí, je velmi důležitá [127].

Prevalence KV rizikových faktorů u kuřáků bez automaticky vysokého KV rizika byla u pacientů Centra nižší nebo srovnatelná s obecnou populací kuřáků. Srovnatelný byl u obou souborů výskyt hypertenze a dyslipidémie. Prevalence hypertenze byla vyšší ve všech věkových skupinách pacientů Centra s výjimkou věkové skupiny 45-54 u žen a 55-64 u obou pohlaví. Prevalence nadváhy ( $BMI \geq 25$  až  $29,9$ ) byla vyšší u mužů Centra a nižší u žen Centra, bez statistické významnosti. Prevalence obezity ( $BMI \geq 30$ ) byla signifikantně nižší u obou pohlaví u pacientů Centra. Prevalence centrální obezity byla u obou pohlaví také nižší, ale významně pouze u žen. Významně méně pacientů Centra mělo pozitivní rodinnou anamnézu.

Procento pacientů bez automaticky vysokého KV rizika, kteří měli 2 nebo více rizikových faktorů, bylo v Centru a v obecné populaci srovnatelné. Zjistili jsme vyšší procento žen Centra s nízkým počtem rizikových faktorů (žádný nebo jeden RF) v porovnání s ženami obecné populace. Ženy, které přišly odvykat, zejména ve věkové skupině 55 až 64 let, měly méně rizikových faktorů, než kuřačky obecné populace, přišly tedy odvykat více preventivně.

Do Centra přišlo odvykat významně nižší procento vysoce rizikových mužů ve věku 55-59 a žen ve věku 55-64 let ve srovnání s obecnou populací kuřáků.

Všem vysoce rizikovým kuřákům by měla být poskytnuta intenzivní intervence odvykání kouření [177]. Opakovaná rada při každé návštěvě lékaře posiluje potřebu zastavit užívání tabáku [245]. Zanechání kouření může mít větší vliv na snížení rizika a mortality u pacientů s ICHS, kteří kouří, než účinek jakékoli jiné intervence nebo léčby [173].

Častěji mohou do Centra chodit více vzdělaní pacienti nebo pacienti s vyšší zdravotní zodpovědností (responsibility). Úroveň vzdělání by mohla být jedním z faktorů, které mají vliv na složení pacientů, kteří přicházejí odvykat (viz tabulka 16). Nízký socio-ekonomický status a nízká úroveň dosaženého vzdělání patří také mezi KV rizikové faktory [246]. Socio-ekonomické ukazatele jsme neanalyzovali.

**Tabulka 16: Faktory, které mohou ovlivňovat skladbu pacientů Centra**

|   |
|---|
| <b>Vzdělání, socio-ekonomické faktory, zodpovědnost za své zdraví</b>                                       |
| <b>Lékaři neodkazují pacienty do Center systematicky</b>  |
| <b>Navzdory doporučení přestat kouřit velmi málo pacientů skutečně přistoupí k odborné podpoře odvykání</b> |
| <b>Dostupnost léčby založené na důkazech</b>  |
| <b>Léky pro léčbu závislosti na tabáku nejsou v ČR hrazeny zdravotními pojišťovnami</b>                     |

Sít' center pro tabáku závislé v ČR, která umožňuje lékařům poskytovat krátkou intervenci 2 A'a R – tedy zeptat se na kuřáctví, poradit přestat, a doporučit léčbu ve specializovaném Centru [214] stále ještě není dostatečně hustá tak, aby lidé nemuseli dojíždět za léčbou z větší vzdálenosti.

Díky systému péče o pacienty s AKS ve 22 kardiocentrech je ČR uznávána jako země s vynikajícím systémem péče o tuto skupinu pacientů. Moderní léčba vedla k výraznému snížení úmrtí na AKS. Kontrola vysokého krevního tlaku a cholesterolu v České republice jsou podle posledních údajů na nejvyšší úrovni v Evropě. Pouze prevalence kouření stagnuje od roku 1997. Lze dedukovat, že lékaři nedoporučují pacienty do Center systematicky, jinak by prevalence vysoce rizikových pacientů mohla být výrazně vyšší. Z pohledu celé ČR by plné využití všech Center pro závislé na tabáku mohlo znamenat významné populační ovlivnění KV morbidity a mortality.

Výzvou je přimět pacienty (a lékaře), aby vnímali léčbu závislosti na tabáku jako důležitou součást péče o vysoce rizikové pacienty. Lékaři by mohli zajišťovat konzultaci s odborníkem stejně snadno, jako posílají pacienta na echo vyšetření. Kardiologové jsou méně angažováni v pomoci svým pacientům při odvykáním kouření ve srovnání s managementem jiných rizikových faktorů [247].

V úvodu zmiňovaná studie EUROASPIRE ukázala, že navzdory doporučením přestat kouřit jen velmi málo pacientů odvyká s odbornou podporou [225]. To vyvolává otázku, jak zvýšit procento odvykajících pacientů s vysokým KV rizikem, ať už v Centrech pro závislé na tabáku nebo u ošetřujících lékařů. Pravidelné měření CO ve vydechovaném vzduchu by mohlo být jedním z užitečných přístupů při kontrolách u lékaře s využitím biofeedbacku [248, 249]. Mohlo to vést k posílení motivace pacientů přestat kouřit.

Bylo opakovaně prokázáno, že biochemická validace kouření (na rozdíl od sdělení pacienta = self-reported) ve studiích zvyšuje pozorované pozitivní účinky odvykání kouření



na prognózu pacientů s KVO snížením rizika o více než 80 % [250, 251]. Dřívější zprávy o snížení úmrtnosti přibližně o 40 %, které byly primárně založené na self-reported statutu kouření pravděpodobně hluboce podceňují skutečný dopad odvykání kouření na úmrtnost [252].

V ČR jsou k dispozici všechny léky pro léčbu závislosti na tabáku s výjimkou nosních inhalátorů. Odvykání kouření, zejména opakované, je finančně náročné. Náklady na 3měsíční léčbu jsou přibližně stejné jako cena za cigarety na tři měsíce při denní spotřebě 20 cigaret. Léky pro léčbu závislosti na tabáku nejsou v ČR hrazeny zdravotními pojišťovnami.

Krátká intervence by měla být automatickou součástí léčby [214]. Také poskytování motivačních rozhovorů je jedním ze způsobů, jak zvýšit podíl odvykajících kuřáků s vysokým KV rizikem. Je prokázáno, že motivační rozhovory s odborníkem zvyšují pravděpodobnost na zanechání kouření v budoucnosti [253].

Úspěšnost po roce v závislosti na KV riziku byla hodnocena pro ty pacienty Centra, kteří absolvovali minimálně první návštěvu a kontrolu po roce ode dne D (N 1334). KV riziko pokleslo po roce 37,9 % pacientů Centra jen díky tomu, že přestali kouřit. Hlavním zjištěním studie je, že pacienti ve vysokém KV riziku mají stejnou šanci přestat kouřit jako pacienti nízkorizikovní. Úspěšnost pacientů s KVO nebyla významně nižší než u pacientů s nízkým KV rizikem.

KV riziko se neukázalo být prediktivním faktorem pro abstinenci po roce. Předchozí nálezy předpokládaly, že vysocerizikovní pacienti by měli být ze zdravotních důvodů více motivováni odvykat než ti s nízkým KV rizikem [254], i když evropská multicentrická studie CEASE ukázala, že KVO snižuje pravděpodobnost úspěchu [255].

V posledních desetiletích byla popisována v Evropě a Severní Americe vyšší míra úspěšnosti odvykání kouření u mužů. Data z obecných průzkumů populace v USA, Kanadě a

Velké Británii však ukázala, že muži nemají vyšší pravděpodobnost úspěšnosti přestat kouřit než ženy [256].

V souladu s dalšími studiemi jsme zjistili, že FTCD skóre není významným prediktorem trvalé abstinence [257].

V Centru doporučujeme pravidelnou fyzickou aktivitu nejen pro její pozitivní účinky na lipidové spektrum [258], ale také pro snižování cravingu. Cílem je dosáhnout minimálně 30 minut fyzické aktivity většinu dní v týdnu [53]. Bupropion, nikotinová náhradní terapie a pravděpodobně i vareniklin snižují přírůstek hmotnosti během odvykání kouření [259].

### **Limitace studie byly následující:**

Výběry pro studijní a kontrolní soubory v této práci nelze považovat za totožné, neboť nebyla dodržena přesně stejná pravidla pro náhodný výběr. Proto všechny výsledky, které porovnávají studijní a kontrolní soubor jsou přibližné, ačkoli obě studie jsou průřezové. V případě kontrolního souboru se jednalo o náhodný výběr populace, zatímco pacienti, kteří chtěli přestat kouřit, přišli do Centra buď sami, nebo na doporučení lékaře.

Pacienti Centra byli pravidelnými kuřáky a více závislími na cigaretách než kuřáci kontrolního souboru měřeno průměrnou denní spotřebou cigaret. Kontrolní soubor se skládal z pravidelných a příležitostných kuřáků (11,7 %). Navzdory tomu prevalence RF u kuřáků obecné populace byla srovnatelná s tou u pacientů Centra bez automaticky vysokého KV rizika.

I přes absenci laboratorních dat u 459 osob nebyly tyto osoby vyloučeny z hlavní analýzy, protože další rizikové faktory u nich známy byly. Tito pacienti nebyli hodnoceni pouze pro stanovení prevalence dyslipidémie. Je teoreticky možné, že někteří pacienti bez dostupných laboratorních dat by mohli být v automaticky vysokém KV riziku na základě vysokých hodnot TC či LDL cholesterolu.

Metodika měření krevního tlaku byla v obou souborech rozdílná. V kontrolním souboru se jednalo o průměr druhého a třetího měření, zatímco v Centru se TK měřil jen jednou, a proto byla použita první hodnota měření.

Krevní odběry byly v případě kontrolního souboru realizovány v čase studie na rozdíl od studijního souboru, kde mohly být provedeny dříve.

Prevalence pozitivní rodinné anamnézy u pacientů s KVO byla u kuřáků Centra statisticky významně méně častá než u kuřáků běžné populace. To může být způsobeno faktem, že jsme odfiltrovali všechny pacienty s KVO v rodinné anamnéze, u kterých jsme neznali věk, kdy se KV příhoda projevila. Zmiňovaný rozdíl může být způsoben právě touto cílenou selekcí pacientů.

V této studii nebyly hodnoceny následující KV rizikové faktory: užívání hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie, nízká fyzická aktivita. Nebyla sledovaná hladina hs-CRP.

Byly stanoveny pouze 2 kategorie pro počet kontrolních návštěv (2-5 a  $\geq 6$ ) a také pro dobu užívání farmakoterapie. Ve výsledku jsme nebyli schopni rozlišit efekt bez farmakoterapie versus farmakoterapie trvající méně než 3 měsíce. Závažnost nebo stádium vybraných onemocnění nebyly zkoumány. Krevní odběr byl prováděn jen jedenkrát, proto nelze vyloučit laboratorní chyby nebo biologickou variabilitu [48].

### **Perspektiva do budoucna**

Nehledě na vládní kroky v oblasti kontroly tabáku po australském vzoru a doporučení Direktivy 2001/31/EC Evropské unie [260] (zvýšení daně z tabákových výrobků, zavedení uniformních balení, zvětšení zdravotního varování, zákaz viditelné reklamy i v obchodech, prodej tabákových výrobků ve specializovaných obchodech, sjednocení balení tabákových výrobků a zákaz jejich vystavení v místě prodeje), které by mohly přispět k postupnému poklesu prevalence kouření v ČR, je tu další rovina, odborná. V ideálním případě by

zahrnovala zvětšení dostupnosti kvalitní lékařské péče v oblasti léčby závislosti na tabáku (zvýšení počtu Center, prodloužení jejich ordinační doby, školení dalších lékařů, léčba hospitalizovaných pacientů,...). Hospitalizace poskytuje jedinečnou příležitost k léčbě tabákové závislosti [261]. Úspěch u hospitalizovaných pacientů může být částečně způsoben výskytem akutního onemocnění, což může pacienty motivovat, aby usilovali o zdravější životní styl.

Výsledky studie u kuřáků s KVO ukazují, že intenzivní intervence odvykání kouření u těchto vysoce rizikových pacientů je nejen účinná při dosahování odvykání kouření, ale také snižuje hospitalizace a celkovou úmrtnost. Studie potvrzují, že intervence pro odvykání kouření s minimální intervenční dobou 3 měsíce po propuštění z nemocnice jsou spojeny s větší pravděpodobností úspěchu ve srovnání s intervencí, která trvá kratší dobu [177].

V budoucnu bychom rádi oslovili pracoviště VFN ke spolupráci při léčbě pacientů s KVO či s vysokým KV rizikem.

Léčba silně závislých, nebo opakovaně relabujících pacientů by měla ideálně probíhat ve specializovaných centrech, velký důraz by měl být kladen na léčbu závislosti na tabáku u vysocerizikových pacientů přímo ve specializovaných ambulancích (kardiologie, diabetologie, onkologie,...) nebo se spolupracujícím pracovištěm (Centrum dle výběru pacienta). Jedním z možných prostředků jak motivovat rizikové pacienty je zmíněné měření CO ve vydechovaném vzduchu přímo v ordinacích – metoda známá dlouho, která není časově ani finančně náročná [248]. Jedná se o metodu pozitivní zpětné vazby (biofeedback), kdy pacient vidí, že od momentu abstinence nadechne nulové nebo nízké hodnoty CO. Měření CO by mohlo být i upomínkou pro lékaře - vidí-li ve zdravotnické dokumentaci vedle hodnoty TK i hodnotu CO, je větší pravděpodobnost, že se pacienta na aktuální kuřácký status zeptají. Efektem metody by nemělo být stresování neúspěšného pacienta, který stále kouří, ale naopak

edukace pacienta (signál pro pacienta) v tom smyslu, že vedle dalších sledovaných rizikových faktorů je neméně důležité i to, zda kouří či ne. V případě pacienta, který kouří i přes své vysoké KV riziko, bude postup stejný jako u jakéhokoli jiného pacienta, kterého je potřeba motivovat.

Práce s nemotivovaným pacientem je obecně náročnější, zahrnuje základních 5 R´ (Relevance – podat informace relevantně k typu pacienta, Risks – doplnit rizika kouření, která pacient nejmenoval, Rewards – odměny, které pacient získá po zanechání kouření, Roadblocks – pomoci definovat bariéry odvykání, a Repetition – vhodně empaticky opakovat při dalších kontrolách). Motivačně může působit i pochala ze strany ošetřujícího lékaře – „Vidím, že jste dokázal/a 3 roky nekouřit. To je skvělé.“ Nebo „Minule jste nadechl hodnotu 20, dnes je to jen 10.“ Pokud lékař specialista nemá prostor se v rámci své praxe věnovat léčbě závislosti na tabáku svých pacientů, popř. se necítí na poskytování této léčby dostatečně připraven (třeba sám kouří), ideálně by měl pacientovi nabídnout kontakt či doporučení do specializovaného Centra. Doporučení od lékaře může být posledním článkem chybějícím k dosažení přechodu ze stádia kontemplace k činu, tedy odvykání [262].

### **Kazuisitka**

Příklad z praxe Centra – pacient, 65 let, v osobní anamnéze st.p IM v 60 letech, art.hypertenze na medikaci, tumor anorekta v péči onkologické kliniky, RA: bratr zemřel na carcinom plic. FTCD 4, kouřil 20 cig./den. Pacient přichází do Centra na základě doporučení lékaře, byl předepsán vareniklin. Na další kontrolu pacient nedorazil. Kontaktován byl po roce – zdravotní sestry Centra zvou telefonicky všechny pacienty na kontrolu po roce - kdy pacient uvádí, že po užití jedné tablety vareniklinu dostal AIM. Ošetřující lékař přitom nepopřel možnou souvislost s užitím léku. Pacient je přesvědčen, že za akutní příhodu může lék. V současnosti kouří 10 cig./den, ošetřující lékaři mu doporučují, aby přestal. Pacient ale neví

jak. Pacientovi jsme nabídli jinou farmakoterapii, zatím není rozhodnut, zda bude odvykat.

Závěr: pacient ve vysokém KV riziku, který stále kouří.

V porovnání s jinými závislostmi je možné tu na tabáku chápat s určitými odlišnostmi. Jednou je vysoká prevalence v populaci (téměř 30 %, oproti např. 3,4 % alkoholismu) [263], přitom se jedná o těžkou závislost, přirovnávanou k závislosti na heroinu. Podobně jako alkohol je to droga společensky tolerovaná, dopady jejíhož užívání negativně ovlivňují prakticky celou škálu chorob. Existují důkazy o tom, že kuřáci mají vyšší míru duševních nemocí a další závislosti na drogách a alkoholu než nekuřáci, což jsou faktory, které snižují pravděpodobnost úspěšného zanechání kouření [264]. V České republice máme velmi dobré podmínky pro léčbu pacientů, kteří chtějí přestat kouřit, tj. těch, kteří dostanou informaci, kde je možno odvykat, popř. jejich lékař sám zajistí léčbu tabákové závislosti. Je tedy velmi důležité vést tabákovou závislost ve výčtu diagnóz a doporučovat pacienty-kuřáky k léčbě do specializovaných center.

Kuřáci, kteří zatím nejsou rozhodnutí přestat kouřit a nechtějí se léčit, představují potenciální cílovou skupinu pro možné uplatnění vyškolených psychologů. Ti by s takovými kuřáky mohli pracovat, pomáhat jim přesunout se do další fáze změny až k samotnému rozhodnutí přestat kouřit.

XIX. výroční sjezd Kardiologické společnosti s více než 3000 účastníky byl v květnu 2011 věnován kouření pod heslem „Lékaři proti kouření a na pomoc kuřákům“. Česká kardiologická společnost se chce v dalších letech aktivněji podílet na prevenci a léčbě závislosti na tabáku včetně snižování expozice pasivnímu kouření.

## 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.

Cílem do budoucna je zvýšit počet odvykajících kuřáků s vysokým KV rizikem, tedy potřeba zaměřit se více na kuřáky ve vysokém KV riziku.

V rámci léčby závislosti na tabáku jsme sledovali rizikové faktory KVO a snažili se je ovlivnit. KV riziko nebylo prediktorem abstinence po roce. Pokud jsou pacienti s vysokým KV rizikem odesláni k léčbě do specializovaného Centra, mají vysokou šanci na úspěšné zanechání kouření. Potenciální přínos Center pro závislé na tabáku v léčbě pacientů s vysokým KV rizikem není plně využit.

Naše výsledky potvrzují důležitou roli center v preventivní medicíně. Lékaři mají významnou úlohu při sledování kuřáckého statutu při každé návštěvě, čímž je zdůrazňována důležitost odvykání, a fakt, že na závislost na tabáku je třeba pohlížet stejně jako nemoc vysokého krevního tlaku, diabetes či dyslipidémii. Léčba závislosti na tabáku vedená lékaři je v ČR slibný model, který podporuje srozumitelnou monitoraci zdravotního stavu. Tento model zajišťuje pacientům nejen potřebnou podporu odvykání kouření, ale také proaktiví skrínink dalších RF.

Léčba závislosti na tabáku by měla být jedním z hlavních terapeutických strategií prevence a léčby KVO.

## 7. POUŽITÁ LITERATURA

1. Rigotti, N.A. Treatment of tobacco use and dependence. *New Engl J Med* 2002, 346(7):506-512.
2. Benowitz, N.L. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010; 362:2295–2303.
3. 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](http://www.uzis.cz/system/files/mkn-tabelarni-cast_1-1-2012.pdf)>
4. Britt, J.P., McGehee, D.S. Presynaptic opioid and nicotinic receptor modulation of dopamine overflow in the nucleus accumbens. *J Neurosci.* 2008 Feb 13;28(7):1672-81. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4275-07.2008.
5. Tobacco Advisory Group, Royal College of Physicians. *Nicotine Addiction in Britain.* London, Royal College of Physicians, 2000
6. Arnsten, J.H. Treatment of nicotine dependence in the primary care setting. *Primary Psychiatry.* 1996;3(9):27-30.
7. 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.
8. Anderson, K.M., Wilson, P.W.F., Odell, P.M., Kannel, W.B. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991, 83:356-362.
9. Lakier, J.B. Smoking and cardiovascular diseases. *The American Journal of Medicine* 1992, 93(Suppl 1):S8-S12.



10. Njølstad, I., Arnesen, E., Lund-Larsen, P.G. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study [abstract]. *Circulation* 1996, 93:450–456. doi: 10.1161/01.CIR.93.3.450
11. Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635–1701.
12. WHO. Cause-specific mortality, 2008: WHO region. Dostupné z URL: <<http://apps.who.int/gho/data/?vid=10012>>
13. Nichols, M., Townsend, N., Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A., Scarborough, P., Rayner, M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis
14. Eurostat Health Statistics Database. Dostupné z URL: <<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>> [cit. 2012-12-20].
15. WHO. Global Health Observatory. Dostupné z URL: <[http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death\\_2008/en/index.html](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death_2008/en/index.html)> [cit. 2012-12-20].
16. European cardiovascular disease statistics. British Heart Foundation, February 2005, London.
17. Pająk, A., Kozela, M. Cardiovascular Disease in Central and East Europe. *Public Health Reviews*, Vol. 33, No 2, 416-435. Dostupné z URL: <[http://www.publichealthreviews.eu/upload/pdf\\_files/10/00\\_Pajak.pdf](http://www.publichealthreviews.eu/upload/pdf_files/10/00_Pajak.pdf)>
18. Zdravotnická statistika, Zemřelí, ÚZIS ČR. Dostupné z URL: <<http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/zemreli>> [cit. 2012-12-20].

19. 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.
20. Tunstall-Pedoe, H., Kuulasma, K., Mähönen, M., Tolonen, H., Ruokokoski, E., Amouyeil, P., for the WHO MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet*, 1999, 353, p. 1547-1557.
21. Cífková, R. Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění. Postgraduální medicína- Mimořádná příloha Preventivní kardiologie, 2006, s. 6. Dostupné z URL: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/epidemiologie-kardiovaskularnich-onemocneni-172591>>
22. Vartiainen, E., Puska, P., Pekkanen, J., et. al. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart diseases in Finland. *BMJ*, 1994, 309, p. 23-27.
23. Hughes, J., Kee, F., O'Flaherty, M., et al. Modelling coronary heart disease mortality in Northern Ireland between 1987 and 2007: broader lessons for prevention. *Eur J Prev Cardiol* 2012. [Epub ahead of print]
24. Bandosz, P., O'Flaherty, M., Drygas, W., et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ* 2012; 344:d8136.
25. Aspelund, T., Gudnason, V., Magnusdottir, B.T., Andersen, K., Sigurdsson, G., Thorsson, B., Steingrimsdottir, L., Critchley, J., Bennett, K., O'Flaherty, M., Capewell, S. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25-74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One*. 2010 Nov 12;5(11):e13957. doi: 10.1371/journal.pone.0013957.
26. World Health Federation. Cardiovascular disease risk factors. Dostupné z URL: <<http://www.world-heart-federation.org/press/fact-sheets/cardiovascular-disease-risk-factors/>> [cit. 2012-12-20].

27. Stary H.C. Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions - An Update. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000; 20: 1177-1178  
doi: 10.1161/01.ATV.20.5.1177
28. Sans, S., Puigdefábregas, A., Paluzie, G., et. al. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*, 2005, 26, p. 505-515.
29. Antiplatelet trialists' collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*, 1994, 308, p. 81-106.
30. Merz B.N. Patients at intermediate Cardiac Risk. *Am J Cardiol*. 2005 Oct 17;96(8A):2J-10J. Epub 2005 Aug 3.
31. Fait, T., Vrablík, M., Češka, R. et al.: *Preventivní medicína (Preventive Medicine)*, 2. Extended edition, Maxdorf Jessenius, Prague, pp.672-700, ISBN 978-80-7345-237-7.
32. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937–952.
33. Lawes, C.M., van der Hoorn, S., Rodgers, A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513.
34. Grundy, S.M., Benjamin, I.J., Burke, G.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 1999, 100, p. 1134-1146.
35. Wilson, P.W., D'Agostino, R.B., Levy, D., et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998, 97, p. 1837-1847.
36. Simonson, D.C. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1988, 11, p. 821-827.

37. Sowers, J.R., Farrow, S.L. Treatment of elderly hypertensive patients with diabetes, renal disease and coronary heart disease. *Am J Geriatr Cardiol*, 1996, 5, p. 57-70.
38. Epstein, M., Sowers, J.R. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*, 1992, 19, p. 403-418.
39. Grossman, E., Messerli, F.H. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med*, 1996, 125, p. 304-310.
40. Hemingway A. Determinants of coronary heart disease risk for women on a low income: literature review. *J Adv Nurs*. 2007 Nov;60(4):359-67.
41. Must, A., Spadano, J., Coakley, D.H., et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*, 1999, 282, p. 1523-1529.
42. Han, T.S., Van Leer, E.M., Seidell, J.C., Lean, M.E.J. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ*, 1995, 311, p. 1401-1405.
43. Danesh, J., Collins, R., Appleby, P., Peto, R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*, 1998, 279, p. 1477-1482.
44. Danesh, J., Collins, R., Peto, R., Lowe, G.D. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *Eur Heart J*, 2000, 21, p. 515-520.
45. Folsom, A.R., Aleksic, N., Park, E., et al. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21, p. 611-617.
46. Salomaa, V., Rasi, V., Kulathinal, S., et al. Hemostatic factors as predictors of coronary events and total mortality: The FINRISK 92 Hemostasis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22, p. 353-358.

47. Cooper, J.A., Miller, G.J., Bauer, K.A., et al. Comparison of novel risk factors and conventional risk factors for prediction of coronary heart disease. *Circulation*, 2000, 102, p. 2816-2822.
48. Reiner, Z., Catapano, A.L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M.R., Wiklund, O., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2011. 32:1769-1818.
49. Wang, J.T. Assessing the role of circulating, genetic, and paging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation*, 123, 2011, s.551-565.
50. Khuseyinova, N., Koenig, W. Predicting the risk of cardiovascular disease: where does lipoprotein-associated phospholipase A(2) fit in? *Mol Diagn Ther.* 2007;11(4):203-17.
51. Franeková, J., Jabor, A. Markery kardiovaskulárního rizika a jejich použití v běžné neselektované populaci pacientů. *Hypertenze&kardiovaskulární prevence*, 2/2012.
52. Conroy, R.M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A.P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetière, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njølstad, I., Oganov, R.G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L., Graham, I.M; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *EurHeart J.* 2003;24:987–1003.
53. Cifkova, R., Byma, S., Ceska, R., Horky, K., Karen, I., Kunesova, et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku, Společné doporučení českých odborných společností. (Prevention of cardiovascular disease in adults. Joint recommendations of Czech professional societies). *Cor et Vasa* 2005, 47(Suppl 9):3–14.
54. HeartScore, The interactive tool for predicting and managing the risk of heart attack and stroke. Dostupné z URL: <<http://www.heartscore.org>>
55. Cifkova, R., Skodova, Z., Bruthans, J., Holub, J., Adamkova, V., Jozifova, M., et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence,

- awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens* 2010, 28:2196–2203.
56. 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.
  57. 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>
  58. ÚZIS ČR. Péče o nemocné cukrovkou 2005. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2006.
  59. 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.
  60. Huerta, J.M., Tormo, M.J., Gavrila, D., Navarro, C. Cardiovascular risk estimated after 13 years of follow-up in a low-incidence Mediterranean region with high-prevalence of cardiovascular risk factors. *BMC Public Health* 2010; 10:640.
  61. Hata, J., Doi, Y., Ninomiya, T., et al. Combined effects of smoking and hypercholesterolemia on the risk of stroke and coronary heart disease in Japanese: the Hisayama study. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31:477–484.
  62. Bengtsson, I., Karlson, B.W., Herlitz, J., et al. A 14-year follow-up study of chest pain patients including stress hormones and mental stress at index event. *Int J Cardiol* 2012; 154:306–311.
  63. Kannel, W.B. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *JACC*, 1990, 15, p. 206-212.

64. Doll, R., Peto, R., Wheatley, K., Gray, R., Sutherland, I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J.* 1994; 309; 901-911.
65. Swann, H.J.C. The Framingham Offspring Study: A commentary. *JACC*, 1999, 5, p. 1136-1140.
66. Freund, K.M., Belanger, A.J., D'Agostino, R.B., Kannel, W.B. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol.* 1993 Jul;3(4):417-24.
67. Doll, R., Peto, R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. *BMJ* 1976; 273(ii): 1525–1536.
68. 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.
69. Burns, D.M. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 46; 11-29.
70. Wannamethee, G., Shaper, A.G., Macfarlane, P.W., Walker, M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation.* 1995; 91; 1749-1756.
71. Lakier, J.B. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med.* 1992 Jul 15;93(1A):8S-12S.
72. Hung, J., Lam, J.Y.T. Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995;92:2432–2436.10.
73. Benowitz, N.L. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 46; 91-111.
74. Burke, A.P., Farb, A., Malcolm, G.T., Liang, Y.H., Smialek, J., Virmani, R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary artery disease who died suddenly. *New Engl J Med* 1997;336:1276-1282.

75. Panagiotakos, D.B., Rallidis, L.S., Pitsavos, C., Stefanadis, C., Kremastinos, D. Cigarette smoking and myocardial infarction in young men and women: a case-control study. *Int J Cardiol.* 2007 Apr 4;116(3):371-5. Epub 2006 Jul 14.
76. Baldassarre, D., Nyssönen, K., Rauramaa, R., de Faire, U., Hamsten, A., Smit, A.J., Mannarino, E., Humphries, S.E., Giral, P., Grossi, E., Veglia, F., Paoletti, R., Tremoli, E.; IMPROVE study group. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: the IMPROVE study. *Eur Heart J.* 2010 Mar;31(5):614-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehp496. Epub 2009 Dec 1.
77. Tonstad, S., Svendsen, M. Premature coronary heart disease, cigarette smoking, and the metabolic syndrome. 2005
78. Teo, K.K., Ounpuu, S., Hawken, S., et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet.* 2006: 368; 647-658
79. Burns, D.M. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003: 46; 11-29.
80. Willett, W.C., Green, A., Stampfer, M.J., et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med.* 1987: 317; 1303-1309
81. Mahonen, M.S., McElduff, P., Dobson, A.J., Kuulasmaa, K.A., Evans, A.E. Current smoking and the risk of nonfatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations. *Tob Control* 2004; 13:244–250.
82. Chamberlain, A.M., Agarwal, S.K., Folsom, A.R., et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011; 8:1160–1166.
83. Bui, A.L., Horwich, T.B., Fonarow, G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8:30–41.



84. Arefalk, G, Hergens, M.P., Ingelsson, E., et al. Smokeless tobacco (snus) and risk of heart failure: results from two Swedish cohorts. *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Oct;19(5):1120-7. doi: 10.1177/1741826711420003.
85. Howard, G, Wagenknecht, L.E., Burke, G.L., et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;279:119–124.
86. Bolego, C., Poli, A., Paoletti, R. Review: Smoking and gender. *Cardiovascular Research* 53 (2002) 568–576
87. Castela, S., Duarte, R., Reis, R.P., Correia, M.J., Toste, J., Carmelo, V., Cardim, N., Adão, M., Correia, J.M.. Acute coronary syndromes in smokers: clinical and angiographic characteristics. *Rev Port Cardiol.* 2004 May;23(5):697-705.
88. Weisz, G, Cox, D.A., Garcia, E., Tchong, J.E., Griffin, J.J., Guagliumi, G., Stuckey, T.D., Rutherford, B.D., Mehran, R., Aymong, E., Lansky, A., Grines, C.L., Stone, G.W. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction--the smoker's paradox revisited. *Am Heart J.* 2005 Aug;150(2):358-64.
89. Grundtvig, M., Hagen, T.P., German, M., Reikvam, A. Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009 Apr;16(2):174-9. doi: 10.1097/HJR.0b013e328325d7f0.
90. Mähönen, M.S., McElduff, P., Dobson, A.J., Kuulasmaa, K.A., Evans, A.E.; WHO MONICA Project. Current smoking and the risk of non-fatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations. *Tob Control.* 2004 Sep;13(3):244-50. doi: 10.1136/tc.2003.003269.
91. Rea, T.D., Heckbert, S.R., Kaplan, R.C., Smith, N.L., Lemaitre, R.N., Psaty, B.M. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2002 Sep 17;137(6):494-500.

92. Simpson, C.R., Buckley, B.S., McLernon, D.J., [Sheikh, A.](#), [Murphy, A.](#), [Hannaford, P.C.](#) 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.
93. Dagenais, G.R., Yi, Q., Lonn, E., Sleight, P., Ostergren, J., Yusuf, S.; HOPE Trial Investigators. Impact of cigarette smoking in high-risk patients participating in a clinical trial. A substudy from the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005 Feb;12(1):75-81.
94. Iribarren, C., Darbinian, J.A., Go, A.S., et al. Traditional and novel risk factors for clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: The Kaiser Multiphasic Health Checkup Cohort Study. *Ann Epidemiol*. 2007; 17: 669-678.
95. Hawkins, B.T., Brown, R.C., Davis T.P. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine? *Trends in Pharmacological Sciences*. 03/2002; 23(2):78-82.
96. Lu, M., Ye, W., Adami, H.O., Weiderpass, E. Stroke incidence in women under 60 years of age related to alcohol intake and smoking habit. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(6):517-25. doi: 10.1159/000131669.
97. Colditz, G.A., Bonita, R., Stampfer, M.J., et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med*. 1988; 318: 937-941.
98. Bhat, V.M., Cole, J.W., Sorkin, J.D., Wozniak, M.A., Malarcher, A.M., Giles, W.H., Stern, B.J., Kittner, S.J. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008 Sep;39(9):2439-43. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510073.
99. Christensen, H.K., Guassora, A.D., Boysen, G. [Ischemic stroke occurs among younger smokers]. *Ugeskr Laeger*. 2001 Dec 10;163(50):7057-9.
100. Isaksen, J., Egge, A., Waterloo, K., Romner, B., Ingebrigtsen, T. Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the Tromso study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Aug;73(2):185-7.

101. Qureshi, A.I., Sung, G.Y., Suri, M.F., Straw, R.N., Guterman, L.R., Hopkins, L.N. Factors associated with aneurysm size in patients with subarachnoid hemorrhage: effect of smoking and aneurysm location. *Neurosurgery*. 2000 Jan;46(1):44-50.
102. Juvela, S. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;82:27-30.
103. Qureshi, A.I., Suri, M.F., Shatla, A.A., Ringer, A.J., Fessler, R.D., Ali, Z., Guterman, L.R., Hopkins, L.N. Intraarterial recombinant tissue plasminogen activator for ischemic stroke: an accelerating dosing regimen. *Neurosurgery*. 2000 Aug;47(2):473-6; discussion 477-9.
104. Juvela, S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke*. 2000 Feb;31(2):392-7.
105. Kubota, M., Yamaura, A., Ono, J. Prevalence of risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results of a Japanese multicentre case control study for stroke. *Br J Neurosurg*. 2001 Dec;15(6):474-8.
106. Nakayama, T., Yokoyama, T., Yoshiike, N., Zaman, M.M., Date, C., Tanaka, H., Detels, R. Population attributable fraction of stroke incidence in middle-aged and elderly people: contributions of hypertension, smoking and atrial fibrillation. *Neuroepidemiology*. 2000 Jul-Aug;19(4):217-26.
107. Tan, T.Y., Tseng, M.C., Chang, K.C. Risk factors for first-ever ischemic stroke: a hospital-based case-control study in Kaohsiung, Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2004 Nov;27(11):801-7.
108. Willigendael, E.M., Teijink, J.A., Bartelink, M.L., Kuiken, B.W., Boiten, J., Moll, F.L., et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004. 40(6):1158-65.
109. Price, J.F., Mowbray, P.I., Lee, A.J., et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 1999; 20; 344-353.

110. Bendermacher, B.L.W., Willigendael, E.M., Teijink, J.A.W., Prins, M.H. Medical management of peripheral arterial disease. *J Thromb Haemost.* 2005; 3; 1628-1637.
111. Bowman, T.S., Gaziano, J.M., Buring, J.E., Sesso, H.D. A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 20;50(21):2085-92.
112. Rhee, M.Y., Na, S.H., Kim, Y.K., Lee, M.M., Kim, H.Y. Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension. *Am J Hypertens.* 2007 Jun;20(6):637-41.
113. 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.
114. Os, I., Hřiegggen, A., Larsen, A., Sandset, P.M., Djurovic, S., Berg, K., Os, A., Birkeland, K., Westheim, A. Smoking and relation to other risk factors in postmenopausal women with coronary artery disease, with particular reference to whole blood viscosity and beta-cell function. *J Intern Med.* 2003 Feb;253(2):232-9.
115. Gropelli, A., Giorgi, D.M., Omboni, S., Parati, G., Mancia, G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens.* 1992;10(5):495.
116. Regalado, M., Yang, S., Wesson, D.E. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):687.
117. Bowman, T.S., Gaziano, J.M., Buring, J.E., Sesso, H.D. A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(21):2085.
118. Rosen, B.D., Saad, M.F., Shea, S., Nasir, K., Edvardsen, T., Burke, G., Jerosch-Herold, M., Arnett, D.K., Lai, S., Bluemke, D.A., Lima, J.A. Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1150.

119. Berglund, G., Wilhelmsen, L. Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men. *Acta Med Scand* 1975; 198: 291–298.
120. Poulter, N.R. Independent effects of smoking on risk of hypertension: small, if present. *J Hypertens* 2002; 20: 171–172.
121. Primatesta, P., Falaschetti, E., Gupta, S., Marmont, M.G., Poulter, N.R. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37: 187–193.
122. Ge, Z., Hao, Y., Cao, J., Li, J., Chen, J., Huang, J., Wu, X., Gu, D. Does cigarette smoking exacerbate the effect of blood pressure on the risk of cardiovascular and all-cause mortality among hypertensive patients? *J Hypertens*. 2012 Dec;30(12):2307-13. doi: 10.1097/HJH.0b013e328359aa1f.
123. Willi, C., Bodenmann, P., Ghali, W.A., Faris, P.D., Cornuz, J. Active smoking and the risk of Type 2 diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2007, 298(22):2654-2664.
124. Sherwood Forest Hospitals NHS Foundation Trust. Co-existence of smoking and metabolic syndrome among middle-aged patients with diabetes in the UK: a cross-sectional analysis. *Diabetes Care* 2007, 4(3):241-242.
125. Humphries, S.E., Talmud, P.J., Hawe, E., Bolla, M., Day, I.N., Miller, G.J. Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in middle-aged men who smoke: a prospective study. *Lancet*. 2001 Jul 14;358(9276):115-9.
126. Rallidis, L.S., Hamodraka, E.S., Foulidis, V.O., Pavlakis, G.P. Persistent smokers after myocardial infarction: a group that requires special attention. *Int J Cardiol*. 2005 Apr 20;100(2):241-5.
127. Critchley, J.A., Capewell, S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003 Jul 2;290(1):86-97.

128. Milionis, H.J., Rizos, E., Mikhailidis, D.P. Smoking diminishes the beneficial effect of statins: observations from the landmark trials. *Angiology* 2001; 52:575–587.
129. Journath, G., Nilsson, P.M., Petersson, U., et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than nonsmokers in spite of treatment: national study in Sweden. *Blood Press* 2005; 14:144–150.
130. Frey, P., Waters, D.D., DeMicco, D.A., et al. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medicati therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). *Am J Cardiol* 2011; 107:145–150.
131. Tonstad, S., Svendsen, M. Premature coronary heart disease, cigarette smoking, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2005 Dec 15;96(12):1681-5.
132. Yarnell, J.W., Sweetnam, P.M., Rumley, A., Lowe, G.D. Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20, p. 271-279.
133. Lee, A.J., Fowkes, G.R., Lowe, G.D., Rumley, A. Determinants of fibrin D-dimer in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15, p. 1094-1097.
134. Yarnell, J.W., Sweetnam, P.M., Rogers, S., et al. Some long-term effect of smoking on the haemostatic system: a report from the Caerphilly and Speedwell Collaborative Surveys. *J Clin Pathol*, 1987, 40, p. 909-913.
135. Milionis, H.J., Rizos, E., Mikhailidis, D.P. Smoking diminishes the beneficial effect of statins: observations from the landmark trials. *Angiology.* 2001 Sep;52(9):575-87.
136. Haustein, K. Tobacco or Health: Physiological and Social Damages Caused by Tobacco Smoking. Berlin, Germany: Springer; 2002.
137. Ambrose, J.A., Barua, R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43; 1731-1737.

138. Najem, B., Houssière, A., Pathak, A., Janssen, C., Lemogoum, D., Xhaët, O., Cuyllits, N., van de Borne, P. Acute cardiovascular and sympathetic effects of nicotine replacement therapy. *Hypertension*. 2006;47(6):1162.
139. Jatoi, N.A., Jerrard-Dunne, P., Feely, J., Mahmud, A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):981.
140. Ambrose, J.A., Barua, R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43; 1731-1737.
141. Benowitz, N.L. *Nicotine Safety and Toxicity*. New York: Oxford University Press; 1998.
142. Asplund, K. Smokeless tobacco and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003; 45; 383-394.
143. Fuster, V., Badimon, L., Badimon, J.J., Chesebro, J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992; 326; 310-318.
144. Kannel, W.B., Wolf, P.A., Castelli, W.P., D'Agostino, R.B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*. 1987; 258; 1183-1186.
145. Ernst, E. Fibrinogen: its emerging role as a cardiovascular risk factor. *Angiology*. 1994; 45; 87-93.
146. Wilhelmsen, L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J*. 1988; 115; 242-249.
147. Sambola, A., Osende, J., Hathcock, J., et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation*. 2003; 107; 973-977.
148. Puranik, R., Celermajer, D.S. Smoking and Endothelial Function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003 May-Jun;45(6):443-58.

149. Leone, A. Smoking, Haemostatic Factors, and Cardiovascular Risk. *Smoking and Haemostatic Factors Current Pharmaceutical Design*, 2007, Vol. 13, No. 16 1665
150. Nathisuwan, S., Dilokthornsakul, P., Chaiyakunapruk, N., et al. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139:1130–1139.
151. Talmud, P.J., Humphries, S.E. Gene: environment interaction in lipid metabolism and effect on coronary heart disease risk. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Apr;13(2):149-54.
152. Shutov, A.A., Baïdina, T.V., Agafonov, A.V., Siutkina, O.V., Gaïdash, G.V. [Endothelium dysfunction in patients with ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2005;(Suppl 14):42-5.
153. Lavi, S., Prasad, A., Yang, E.H., Mathew, V., Simari, R.D., Rihal, C.S., Lerman, L.O., Lerman, A. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation*. 2007 May 22;115(20):2621-7. Epub 2007 May 7.
154. Burke, A., Fitzgerald, G.A. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003 Jul-Aug;46(1):79-90.
155. Casey, R.G., Joyce, M., Roche-Nagle, G., Cox, D., Bouchier-Hayes, D.J. Young male smokers have altered platelets and endothelium that precedes atherosclerosis. *J Surg Res*. 2004 Feb;116(2):227-33.
156. Holay, M.P., Paunikar, N.P., Joshi, P.P., Sahasrabhojney, V.S., Tankhiwale, S.R. Effect of passive smoking on endothelial function in: healthy adults. *J Assoc Physicians India*. 2004 Feb;52:114-7.
157. Benowitz, N.L. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003; 46; 91-111.
158. Wang, X.L., Raveendran, M., Wang, J. Genetic influence on cigarette-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003; 45; 361-382.



159. Masopust, J., Průša, R. Patobiochemie buňky. Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Praha 2003. Dostupné z URL: <<http://dotdiag.cz/img/prednasky/bunka.pdf>>
160. Wang, X.L., Greco, M., Sim, A.S., et al. Effect of CYP1A1 MspI polymorphism on cigarette smoking related coronary artery disease and diabetes. *Atherosclerosis* 2002; 162: 391–397.
161. Csányi, A., Egervári, A., Nagy, Z. Influence of hypertension and smoking as the single vascular risk factors on the intima-media thickness. *European Journal of Epidemiology* 2001. 17(9):855-861. doi: 10.1023/A:1015674024081
162. Van der Berkmortel, F.W.P.J. Smoking and Atherosclerosis. Kath. Univ., 2000.
163. Török, J., Gvozdjaková, A., Kucharská, J., Balažovjeh, I., Kyselá, S., Šimko, F., Gvozdjak, J. Passive Smoking Impairs Endothelium-Dependent Relaxation of Isolated Rabbit Arteries. *Physiol. Res.* 2000, 49: 135-141. Dostupné z URL: <[http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/49/49\\_135.pdf](http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/49/49_135.pdf)>
164. Barua, R.S., Ambrose, J.A., Saha, D.C., Eales-Reynolds, L. Smoking Is Associated With Altered Endothelial-Derived Fibrinolytic and Antithrombotic Factors - An In Vitro Demonstration. *Circulation* 2002. 106: 905-908. doi: 10.1161/01.CIR.0000029091.61707.6B
165. Di Luozzo, G., Pradhan, S., Dhadwal, A.K., Chen, A., Ueno, H., Sumpio, B.E. Nicotine induces mitogen-activated protein kinase dependent vascular smooth muscle cell migration. *Atherosclerosis* 2005 Feb;178(2):271-7.
166. Raveendran, M., Wang, J., Senthil, D., Wang, J., Utama, B., Shen, Y., Dudley, D., Zhang, Y., Wang, X.L. Endogenous nitric oxide activation protects against cigarette smoking induced apoptosis in endothelial cells. *FEBS Lett.* 2005 Jan 31;579(3):733-40.
167. Conklin, B.S., Zhao, W., Zhong, D.S., Chen, C. Nicotine and cotinine up-regulate vascular endothelial growth factor expression in endothelial cells. *Am J Pathol.* 2002 Feb;160(2):413-8. Dostupné z URL: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1850669/pdf/2999.pdf>>

168. Wang, Y., Wang, L., Ai, X., Zhao, J., Hao, X., Lu, Y., Qiao, Z. Nicotine could augment adhesion molecule expression in human endothelial cells through macrophages secreting TNF-alpha, IL-1beta. *Int Immunopharmacol.* 2004 Dec 15;4(13):1675-86.
169. Snajdar, R.M., Busuttill, S.J., Averbook, A., Graham, D.J. Inhibition of endothelial cell migration by cigarette smoke condensate. *J Surg Res.* 2001 Mar;96(1):10-6.
170. Center for Disease Control and Prevention
171. Britt, J.P., McGehee, D.S. Presynaptic opioid and nicotinic receptor modulation of dopamine overflow in the nucleus accumbens. *J Neurosci.* 2008 Feb 13;28(7):1672-81. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4275-07.2008.
172. Levy, D.T., Ross, H., Kmetova, A., Kralikova, E., Stoklosa, M., Blackman, K. The Czech Republic SimSmoke: The Effect of Tobacco Control Policies on Smoking Prevalence and Smoking Attributable Deaths in the Czech Republic ISRN Public Health 2012, Article ID 329721, doi:10.5402/2012/329721
173. Keil, U. Coronary artery disease: the role of lipids, hypertension and smoking. *Basic Res Cardiol.* 2000;95 Suppl 1:I52-8.
174. Kenfield, S., Stampfer, M., Rosner, B., Colditz, G. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA.* 2008; 299; 2037-2047.
175. USDHHS. The Health Benefits of Smoking Cessation. U S Department of Health and Human Service, Centres for Disease Control, Centre for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health 1990; DHHS Publication No. (CDC) 90-8416
176. Shah, A.M., Pfeffer, M.A., Hartley, L.H., et al. Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *AmJ Cardiol* 2010; 106:911–916.

177. Mohiuddin, S.M., Mooss, A.N., Hunter, C.B., Grollmes, T.L., Cloutier, D.A., Hilleman, D.E. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007; 131:446–452.
178. Thuy, A.B., Blizzard, L., Schmidt, M.D., Luc, P.H., Granger, R.H., Dwyer, T. The association between smoking and hypertension in a population-based sample of Vietnamese men. *J Hypertens.* 2010 Feb;28(2):245-50. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833310e0.
179. Gordon, T., Kannel, W.B., Dawber, T.R., MGee D. Changes associated with quitting cigarette smoking: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1975;90:322–328.
180. Greene, S.B., Aavedal, M.J., Tyroler, H.A., Davis, C.E., Hames, C.G. *Smoking habits and blood pressure change: a seven year follow-up.* *J Chron Dis.* 1977;30:401–413.
181. Green, M.S., Hrari, G. *A prospective study of the effects of changes in smoking habits on blood count, serum lipids and lipoproteins, body weight and blood pressure in occupationally active men: the Israeli Cordis Study.* *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1159–1166.
182. Lee, D.H., Ha, M.H., Kim, J.R., Jacobs, D.R. Jr. Effects of smoking cessation on changes in blood pressure and incidence of hypertension: a 4-year follow-up study. *Hypertension.* 2001 Feb;37(2):194-8.
183. Fisher, S.D., Zareba, W., Moss, A.J., Marder, V.J., Sparks, C.E., Hochman, J., Liang, C., Krone, R.J; THROMBO Investigators. Effect of smoking on lipid and thrombogenic factors two months after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000 Oct 15;86(8):813-8.
184. Gepner, A.D., Piper, M.E., Johnson, H.M., Fiore, M.C., Baker, T.B., Stein, J.H. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J.* 2011 Jan;161(1):145-51. doi: 10.1016/j.ahj.2010.09.023.

185. Kushima, K., Takamoto, N., Sato, H., Munaka, M. [Effect of smoking cessation on body mass index, blood pressure and serum lipids in middle-aged male workers]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 1998 Oct;45(10):1000-10.
186. Terres, W., Becker, P., Rosenberg, A. Changes in cardiovascular risk profile during the cessation of smoking. *Am J Med*. 1994; 97; 242-249.
187. Hunter, K.A., Garlick, P.J., Broom, I., Anderson, S.E., McNurlan, M.A. Effects of smoking and abstention from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin Sci (Colch)*. 2001; 100; 459-465.
188. Eliasson, B., Hjalmarson, A., Kruse, E., Landfeldt, B., Westin, A. Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine Tob Res*. 2001; 3; 249-255.
189. Sovinova, H., Sadilek, P., Csemy, L. Progression of prevalence of smoking in adults in the Czech Republic, opinions of citizens to issues of smoking (1997-2010). Dostupné z URL: <<http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/aktual/Zprava2010.pdf>>
190. Molarius, A., Parson, R.W., Dobson, A.J., et al. Trends in cigarette smoking in 36 population from the early 1980s to the mid-1990s: Findings from the WHO MONICA project. *Am J Public Health* 2001;91:206–212.
191. European cardiovascular disease statistics 2008. 3rd ed. Brussels: European Heart Network, 2008. = Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A: European Heart Network: European Cardiovascular Disease Statistics 2008. Department of Public Health, University of Oxford; 2008. Dostupné z URL: <<http://www.heartstats.org/datapage.asp?id=7683>>
192. "How Does Finland Compare". OECD Health Data 2011. [citováno 2011-12-13] Dostupné z URL: <<http://www.cancer.fi/en/activities/health/>>
193. Vartiainen, E., Laatikainen, T., Peltonen, M., Juolevi, A., Männistö, S., Sundvall, J., Jousilahti, P., Salomaa, V., Valsta, L., Puska, P. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):504.

194. Boffetta, P., Straif, K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3060
195. U.S. Department of Health and Human Services: The Health Consequences of involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office on Smoking and Health 2006.
196. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, Volume 83, WHO IARC, Lyon, 2004. Dostupné z URL: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/volume83.pdf>>
197. Brody, A. L., Mandelkern, M. A., London, E. D., Olmstead, R. E., Farahi, J., Scheibal, D., et al. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors. *Arch Gen Psychiatry* 2006. Aug;63(8):907-15.
198. U.S. Department of Health & Human Services. Office of the Surgeon General. "The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, U.S. Department of Health and Human Services". Web 01 Jan. 2012, last revised 2007.  
<<http://www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/factsheets/factsheet7.html>>.
199. Hirayama, T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J* 1981; 282: 183.
200. ITC Project, World Health Organization, and World Heart Federation (April 2012). Cardiovascular harms from tobacco use and secondhand smoke: Global gaps in awareness and implications for action. Waterloo, Ontario, Canada and Geneva, Switzerland. Dostupné z URL: <[http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user\\_upload/documents/Tobacco/ITCWHFBroApr18v2web.pdf](http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user_upload/documents/Tobacco/ITCWHFBroApr18v2web.pdf)>
201. Barnoya, J., Glantz, S,A. Cardiovascular effects of secondhand smoke nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; 111: 2684.

202. Libby, P., Bonow, R.O. Braunwald's Heart Disease e-dition, Eighth Edition. Saunders 2008.
203. Oberg, M., Jaakkola, M.S., Woodward, A., et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011; 377:139–146.
204. Glantz, S.A., Parmley, W.W. Passive Smoking and Heart Disease Mechanisms and Risk. *Clinical Cardiology, JAMA*. 1995;273(13):1047-1053. doi: 10.1001/jama.1995.03520370089043
205. Meyers, D.G, Neuberger, J.S., He, J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 29;54(14):1249-55.
206. Lightwood, J.M., Glantz, S.A. Declines in acute myocardial infarction after smoke--free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 2009; 120: 1373.
207. Cronin, E.M., Kearney, P.M., Kearney, P.P., et al. Impact of a national smoking ban on hospital admission for acute coronary syndromes: a longitudinal study. *Clin Cardiol* 2012; 35:205–209.
208. Barone-Adesi, F., Gasparri, A., Vizzini, L., et al. Effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute coronary events: a country-wide study. *PLoS One* 2011; 6:e17419.
209. Sargent, J.D., Demidenko, E., Malenka, D.J., et al. Smoking restrictions and hospitalization for acute coronary events in Germany. *Clin Res Cardiol* 2012; 101:227–235.
210. Hurt, R.D., Weston, S.A., Ebbert, J.O., McNallan, S.M., Croghan, I.T., Schroeder, D.R., et al. Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death in Olmsted County, Minnesota, Before and After Smoke-Free Workplace Laws. *Arch Intern Med*. 2012 Oct 29;1-7.

211. Fiore, M.C., Jaén, C.R., Baker, T.B., 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.
212. Foley, K.F., DeSanty, K.P., Kast, R.E. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1249–1265.
213. Hays, J.T. "Pharmacologic Therapy for Tobacco Use & Dependence NRT and Bupropion", "Varenicline and Other Pharmacotherapies for Tobacco Dependence". Přednášky na Mayo Clinic, Nicotine Dependence Center, Rochester, MN. 2011.
214. Hurt, R.D., Ebbert, J.O., Hays, J.T., McFadden, D.D. Treating Tobacco Dependence in a Medical Setting. *CA Cancer Clin* 2009. Volume 59, issue 5, pp 314-326. Doi: 10.3322/caac.20031.
215. Joseph, A.M., Norman, S.M., Ferry, L.H., Prochazka, A.V., Westman, E.C., Steele, B.G., et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792–1798. Dostupné z URL: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM232313.pdf>>
216. Woolf, K.J., Zabad, M.N., Post, J.M., McNitt, S., Williams, G.C., Bisognano, J.D. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012; 110:968-970.
217. Rigotti, N.A., Pipe, A.L., Benowitz, N.L., et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121:221–229.
218. Issa, J.S., Perez, G.H., Diament, J., Zavattieri, A.G., de Oliveira, K.U. Effectiveness of sustained-release bupropion in the treatment of smoker patients with cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007 Apr;88(4):434-40.
219. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Chantix (varenicline) drug label now contains updated efficacy and safety information. 2011. Dostupné z URL: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264436.htm>>

220. Singh, S., Loke, Y.K., Spangler, J.G., Furberg, C.D. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2011;183:1359–1366.
221. Responses to the article „Singh, S., et al. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and metaanalysis. *Can Med Assoc J* 2011;183:1359 – 1366.“ [citováno 2012-12-20] Dostupné z URL: <<http://www.cmaj.ca/content/early/2011/07/04/cmaj.110218.abstract/reply>>
222. Prochaska, J.J., Hilton, J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e2856.
223. Ludt, S., Petek, D., Laux, G., van Lieshout, J., Campbell, S.M., Künzi, B., et al. Recording of risk-factors and lifestyle counselling in patients at high risk for cardiovascular diseases in European primary care. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:258–266.
224. Raupach, T., Merker, J., Hasenfuss, G., Andreas, S., Pipe, A. Knowledge gaps about smoking cessation in hospitalized patients and their doctors. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18:334–341.
225. Kotseva, K., Wood, D., De Backer, G., De Bacquer, D., Pyörälä, K., Keil, U. A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from twenty two European countries. EUROASPIRE Study Group. *Europ J Cardiovasc Prev Rehabilitation* 2009. 16:121-37.  
<http://www.heartandmetabolism.com/download/50/8.pdf>
226. Wood, D. Smoking cessation programme in high CVD risk patients shows promising results. 2011 ESC Congress – Paris. Dostupné z URL: <<http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc11-paris/Pages/smoking-cessation-programme.aspx>>
227. 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.
228. Kotseva, K. EUROACTION PLUS: A randomised controlled trial on preventive cardiology programme plus intensive smoking cessation with Varenicline for vascular and high CVD risk smokers and their partners. *EuroPrevent 2012*; May 5, 2012; Dublin, Ireland. Abstract 545.
229. Schoenenberger, A.W., Radovanovic, D., Stauffer, J.C., Windecker, S., Urban, P., Niedermaier, G., et al. Acute coronary syndromes in young patients: presentation, treatment and outcome. *Int J Cardiol* 2011; 148:300–304.
230. Wood, D.A., Kotseva, K., Connolly, S., Jennings, C., Mead, A., Jones, J., et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1999–2012.
231. Rallidis, L.S., Lekakis, J., Panagiotakos, D., Fountoulaki, K., Komporozos, C., Apostolou, T., et al. Long-term prognostic factors of young patients ( $\leq 35$  years) having acute myocardial infarction: the detrimental role of continuation of smoking. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15:567–571.
232. Gerber, Y., Koren-Morag, N., Myers, V., Benyamini, Y., Goldbourt, U., Drory, Y. Long-term predictors of smoking cessation in a cohort of myocardial infarction survivors: a longitudinal study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18:533–541.
233. Dostálová, G., Bělohávek, J., Vitek, L., Muchová, L., Skvařilová, M., Karetová, D., et al. [Acute myocardial infarction in young patients-severe failures in the system of acute and secondary care]. [Article in Czech]. *Vnitr Lek.* 2012 Oct;58(10):721-9.
234. Raupach, T., Falk, J., Vangeli, E., Schiekirka, S., Rustler, C., Grassi, M.C., et al. Structured smoking cessation training for health professionals on cardiology wards: a prospective study. *Eur J Prev Cardiol.* 2012.

235. Thorndike, A.N., Rigotti, N.A. A tragic triad: coronary artery disease, nicotine addiction, and depression. *Curr Opin Cardiol*. 2009 Sep;24(5):447-53.
236. Česká diabetologická společnost. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. Typu. Dostupné z URL: <[http://www.diab.cz/dokumenty/dm2\\_2011.pdf](http://www.diab.cz/dokumenty/dm2_2011.pdf)>
237. Vaverková, H., Soška, V., Rosolová, H., Češka, R., Cífková, R., Freiburger, T. et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor Vasa* 2007;49(3):Kardio. Dostupné z URL: <[http://www.cskb.cz/res/file/doporučení/Dop\\_atero-07.pdf](http://www.cskb.cz/res/file/doporučení/Dop_atero-07.pdf)>
238. Kralikova, E., Kmetova, A., Stepankova, L., Zvolska, K., Felbrova, V., Kulovana, et al. Treatment of tobacco dependence in the Czech Republic, XIIIth Annual Meeting of the SRNT-Europe, September 8 – 11, 2011, Antalya, Turkey, Abstract Book, s.175.
239. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002, 106:3143–3421.
240. Beck, A.T. *Depression: Causes and Treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press. 2006. ISBN 0-8122-1032-8.
241. Killen, J.D., Taylor, C.B., Hayward, C., Wilson, D.M., Haydel, K.F., Hammer, L.D., et al. Pursuit of thinness and onset of eating disorder symptoms in a community sample of adolescent girls: a three-year prospective analysis. *Int J Eat Dis* 1994. 16:227– 238.
242. Chlumský, J., Fišerová, J., Satinská, J., Zindr, V., Koblížek, V., Křepelka, J. Doporučený postup pro interpretaci základních vyšetření plicních funkcí. Výbor Sekce patologie a fyziologie dýchání a funkční diagnostiky ČPFS. 2006. [citováno 2012-12-20] Dostupné z URL: <<http://www.pneumologie.cz/odborne/doc/Doporučení%20pos.pdf>>
243. Euromise Centrum. Odhad celkového kardiovaskulárního rizika – SCORE. [citováno 2012-12-20] Dostupné z URL: <<http://www.euromise.cz/scripts/jar/glif/GuidelinesPR/Cvdriske.html>>

244. Zvolská, K., Králíková, E., Kmeťová, A., Štěpánková, L., Blaha, M., Bortlíček, Z., Štícha, M. Léčba závislosti na tabáku kardiovaskulární prevencí. XVI. kongres o ateroskleróze, posterová sekce. Česká společnost pro aterosklerózu ve spolupráci s Cerebrovaskulární sekcí České neurologické společnosti ČLS JEP, hotel Harmony, Špindlerův Mlýn, 6. - 8. 12. 2012.
245. WHO: MPOWER: Six policies to reverse the tobacco epidemic, WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008. Dostupné z URL:  
<[http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower\\_report\\_six\\_policies\\_2008.pdf](http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_six_policies_2008.pdf)>
246. Steptoe, A., Marmot, M. Socioeconomic status and coronary heart disease: a psychobiological perspective. In *Aging, health, and public policy: Demographic and economic perspectives. Supplement to Population and development review, volume 30.* Edited by Waite LJ. New York: Population Council; 2004:133-152.
247. Aboyans, V., Thomas, D., Lacroix, P. The cardiologist and smoking cessation. *Curr Opin Cardiol* 2010, 25:469-477.
248. Jarvis, M.J., Russell, M.A., Saloojee, Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *Br Med J* 1980, 281(6238):484-5.
249. Ripoll, J., Girauta, H., Ramos, M., Medina-Bombardó, D., Pastor, A., Alvarez-Ossorio, C., et al. Clinical trial on the efficacy of exhaled carbon monoxide measurement in smoking cessation in primary health care. A study protocol. *BMC Public Health* 2012, 12:322. doi:10.1186/1471-2458-12-322
250. Breitling, L.P., Rothenbacher, D., Vossen, C.Y., Hahmann, H., Wüsten, B., Brenner, H. Validated smoking cessation and prognosis in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:196–197.
251. Twardella, D., Rothenbacher, D., Hahmann, H., Wüsten, B., Brenner, H. The underestimated impact of smoking and smoking cessation on the risk of secondary cardiovascular disease events in patients with stable coronary heart disease: prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:887–889.

252. Critchley, J., Capewell, S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003041.
253. Lai, D.T, Cahill, K., Qin, Y., Tang, J.L. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006936.
254. Wilkes, S., Evans, A. (1999). A cross-sectional study comparing the motivation for smoking cessation in apparently healthy patients who smoke to those who smoke and have ischaemic heart disease, hypertension or diabetes. *Family Practice*. 16(6): 608-610.
255. Monsó, E., Campbell, J., Tønnesen, P., Gustavsson, G., Morera, J. Sociodemographic predictors of success in smoking intervention. *Tob Control*. 2001 Jun;10(2):165-9.
256. Jarvis, M.J., Cohen, J.E., Delnevo, C.D., Giovino, G.A. Dispelling myths about gender differences in smoking cessation: population data from the USA, Canada and Britain. *Tob Control*. 2012 May 30.
257. Kenford, S.L., Fiore, M.C., Jorenby, D.E., Smith, S.S., Wetter, D., Baker, T.B. Predicting smoking cessation: who will quit with and without the nicotine patch. *JAMA*. 1994 Feb 23;271(8):589-94.
258. Stranska, Z., Matoulek, M., Vilikus, Z., Svacina, S., Stransky, P. Aerobic exercise has beneficial impact on atherogenic index of plasma in sedentary overweight and obese women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(1):102-8.
259. Parsons, A.C., Shraim, M., Inglis, J., Aveyard, P., Hajek, P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD006219.
260. Directive 2003/33/Ec of the European Parliament and of the Council of 26 May 2003 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the advertising and sponsorship of tobacco products. *Official Journal of the European Union*. [citováno 2012-12-20] Dostupné z URL: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003L0033:CS:NOT>>

261. Rigotti, N.A., Arnsten, J.H., McKool, K.M., Wood-Reid, K.M., Pasternak, R.C., Singer, D.E. et al. Efficacy of a smoking cessation program for hospital patients. *Arch Intern Med* 1997;157,2653-2660.
262. Rollnick, S. Motivational interviewing. *BMJ* 2010;340:c1900.
263. Wittchen, H.U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. ECNP/EBC REPORT 2011. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018. Dostupné z URL: <<http://www.ecnp.eu/~media/Files/ecnp/communication/reports/ECNP%20EBC%20Report.pdf>>
264. Burns, D.M., Warner, K.E. Smokers who have not quit: is cessation more difficult and should we change our strategies? In: Burns DM, editor. *Those who Continue to Smoke: Is Abstinence Harder and do we Need to Change our Interventions?* Smoking and Tobacco Control. Bethesda, MD: 2003. pp. 11–31. Monograph No. 15. NIH Publication No. 03-5370. Dostupné z URL: <<http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/15/monograph15-chapter1.pdf>>

## **8. PŘÍLOHY**

### **8.1. Prohlášení autora**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 21. 1. 2013

MUDr. Kamila Zvolská

Podpis

## 8.2. Identifikační záznam

ZVOLSKÁ, Kamila. *Kardiovaskulární onemocnění a kouření [Cardiovascular disease and smoking]*. Praha, 2013. 110 stran, 2 přílohy. Dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. Interní klinika. Školitel: Králíková, Eva.