

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra sociální a klinické farmacie



Farmakoepidemiologie kardiovaskulárních onemocnění

-dizertační práce-

Březen 2006

Mgr. Květoslava Górecká

Poděkování

Ráda bych vyjádřila poděkování mému školiteli doc. MUDr. Ivanu Tilšerovi, CSc. a doc.RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. za jejich vedení, cenné rady, nápady a připomínky, kterými obohatili tuto práci.

Dále bych ráda poděkovala profesoru Rogeru Walkerovi z Cardiff University a profesoru Hubertovi Leufkensovi z Utrecht University za poskytnutí dat a cenné rady při zpracování některých částí této práce.

Rovněž bych chtěla poděkovat svým rodičům a přátelům za podporu, trpělivost a toleranci.

Motto:

Vždy bude více otázek než odpovědí.

OBSAH

1. ÚVOD	7
2. CÍL PRÁCE	10
3. SROVNÁNÍ SPOTŘEBY KARDIOVASKULÁRNÍCH LÉČIV VE VYBRANÝCH OKRESECH ČESKÉ REPUBLIKY A VELKÉ BRITÁNIE.	11
3.1. TEORETICKÁ ČÁST	11
3.1.1. DEFINICE A VÝZNAM SPOTŘEBY LÉČIV	11
3.1.2. DATABÁZE SPOTŘEBY LÉČIV.....	12
3.1.2.1. Databáze spotřeby léčiv v České republice	12
3.1.2.2. Databáze spotřeby léčiv v zahraničí	15
3.1.3. JEDNOTKY SPOTŘEBY LÉČIV.....	17
3.1.4. DRUG UTILISATION 90%.....	19
3.1.5. MEZINÁRODNÍ SLEDOVÁNÍ SPOTŘEBY LÉČIV	20
3.1.6. SPOTŘEBA LÉČIV V ČESKÉ REPUBLICE	21
3.1.6.1. Celková spotřeba léčiv.....	21
3.1.6.2. Spotřeba kardiovaskulárních léčiv.....	22
3.1.7. SPOTŘEBA LÉČIV U PACIENTŮ S RŮZNÝM TYPEM KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ.	23
3.1.7.1. Spotřeba léčiv u pacientů s ischemickou chorobou srdeční	23
3.1.7.2. Spotřeba léčiv u pacientů se srdečním selháním	25
3.1.7.3. Spotřeba léčiv u pacientů s hypertenzí	25
3.1.7.4. Spotřeba léčiv u pacientů s hyperlipidemií.....	26
3.1.8. VÝZNAM SLEDOVÁNÍ SPOTŘEBY LÉČIV PRO RACIONÁLNÍ TERAPII	27
3.2. PRAKTICKÁ ČÁST	30
3.2.1. CÍL STUDIE	30
3.2.2. METODIKA.....	30
3.2.3. VÝSLEDKY.....	33
3.2.3.1. Celková spotřeba kardiovaskulárních léčiv	33
3.2.3.2. Spotřeba jednotlivých skupin kardiovaskulárních léčiv	39
3.2.3.3. Hodnocení podílu nejužívanějších léčiv	55
3.2.4. DISKUSE.....	58
3.2.5. ZÁVĚR	64
4. SPOTŘEBA KARDIOVASKULÁRNÍCH LÉČIV, MORTALITA A SOCIOEKONOMICKÉ PARAMETRY: EKOLOGICKÁ STUDIE VE 20 OKRESECH ČESKÉ REPUBLIKY	65
4.1. TEORETICKÁ ČÁST	65
4.1.1. SOCIOEKONOMICKÁ DEPRIVACE	65
4.1.2. UKAZATELE SOCIOEKONOMICKÉ DEPRIVACE.....	66
4.1.2.1. Vztah mezi jednotlivými socioekonomickými ukazateli.....	67
4.1.2.2. Kombinované ukazatele socioekonomické deprivace.....	68
4.1.2.3. Význam hodnocení socioekonomických ukazatelů.....	69
4.1.3. SOCIOEKONOMICKÉ PARAMETRY A SPOTŘEBA LÉČIV	70
4.1.3.1. Socioekonomické parametry a spotřeba kardiovaskulárních léčiv.....	71
4.2. PRAKTICKÁ ČÁST	72
4.2.1. CÍL STUDIE	72
4.2.2. METODIKA.....	72

4.2.3. VÝSLEDKY.....	75
4.2.3.1. Spotřeba kardiovaskulárních léčiv.....	75
4.2.3.2. Socioekonomický gradient ve spotřebě kardiovaskulárních léčiv	76
4.2.3.3. Socioekonomický gradient v trendech spotřeby kardiovaskulárních léčiv	78
4.2.4. DISKUSE.....	80
4.2.5. ZÁVĚR	84
5. ANALÝZA LÉČBY HYPERTENZE U PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ V ČESKÉ REPUBLICE V 90. LETECH	85
5.1. TEORETICKÁ ČÁST	85
5.1.1. ÚVOD.....	85
5.1.2. KLASIFIKACE HYPERTENZE PODLE TLAKU KRVE.....	87
5.1.3. VÝZNAM SYSTOLICKÉHO, DIASTOLICKÉHO A PULZNÍHO TLAKU KRVE.....	88
5.1.4. STRATIFIKACE RIZIKA	89
5.1.4.1. Rizikové faktory	91
5.1.5. DIAGNOSTIKA ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE	94
5.1.5.1. Měření tlaku krve.....	94
5.1.5.2. Další vyšetření	95
5.1.6. TERAPIE HYPERTENZE	96
5.1.6.1. Léčebné postupy	96
5.1.6.2. Nefarmakologická léčba hypertenze	97
5.1.6.3. Farmakologická léčba hypertenze	98
5.1.7. COMPLIANCE PACIENTA	101
5.2. PRAKTICKÁ ČÁST	102
5.2.1. CÍL STUDIE	102
5.2.2. METODIKA.....	102
5.2.3. VÝSLEDKY.....	106
5.2.3.1. Základní charakteristika souboru	106
5.2.3.2. Analýza hodnot tlaku krve.....	107
5.2.3.3. Analýza trendů v preskripci antihypertenzív.....	113
5.2.4. DISKUSE.....	122
5.2.5. ZÁVĚR	129
6. EXTRALIPIDOVÉ ÚČINKY STATINŮ A PREVENCE DIABETES MELLITUS 2. TYPU	130
6.1. TEORETICKÁ ČÁST	130
6.1.1. DIABETES MELLITUS.....	130
6.1.1.1. Prevence diabetes mellitus 2. typu	131
6.1.2. VLIV STATINŮ NA VÝVOJ NOVÉHO DIABETES MELLITUS.....	133
6.1.2.1. Extralipidové účinky statinů.....	135
6.1.2.2. Mechanismus ovlivnění vývoje diabetes mellitus statiny	137
6.2. PRAKTICKÁ ČÁST	141
6.2.1. CÍL STUDIE	141
6.2.2. METODIKA.....	141
6.2.3. VÝSLEDKY.....	143
6.2.4. DISKUSE.....	146
6.2.5. ZÁVĚR	150
7. ZÁVĚR PRÁCE	151
8. LITERATURA	153

9. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	168
10. SOUHRN.....	170
<i>Závěr.....</i>	<i>173</i>
11. SUMMARY.....	174
12. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH VĚDECKÝCH A ODBORNÝCH PRACÍ.....	178

1. ÚVOD

Farmakoepidemiologie je věda využívající znalosti, metody a úvahy ke studiu žádoucích i nežádoucích účinků léčiv a ke studiu užívání léčiv v lidské populaci s cílem upřesnit terapeutickou hodnotu léčiv pro cílové populace po jejich zavedení na trh^{1,2,3}.

Kardiovaskulární onemocnění jsou v současné době zodpovědná za jednu třetinu úmrtí ve světě⁴. Ve většině evropských zemí představují nejčastější příčinu úmrtí u pacientů středního a vyššího věku.

Kardiovaskulární úmrtnost české populace na počátku 90. let byla v porovnání se zeměmi Evropské Unie téměř dvojnásobně vyšší⁵. V rámci střední a východní Evropy však Česká Republika patří mezi státy s nejnižší kardiovaskulární úmrtností. Přesto na tyto choroby zde připadá více než 50 % úmrtí, tedy více než na všechny ostatní choroby dohromady⁶.

Mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění patří akutní a chronické formy ischemické choroby srdeční (ICHS), které se v posledních letech staly prioritou v primární a sekundární prevenci v rámci národních a mezinárodních programů na snížení kardiovaskulární mortality. Dalším významným kardiovaskulárním onemocněním je náhlá cévní mozková příhoda (CMP), jejíž závažnost spočívá ve vysokém procentu následné poruchy sebeobsluhy a invalidity. Vůbec nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním je arteriální hypertenze, jejíž význam spočívá zejména ve výrazně zvýšené incidenci jak CMP tak i ICHS u pacientů s neléčeným nebo nedostatečně kontrolovaným tlakem krve (TK).

Kardiovaskulárním onemocněním je možné z velké části předejít. Pro snížení výskytu kardiovaskulárních chorob jsou u vysoce rizikových pacientů zaváděny různé strategie na populační nebo individuální úrovni. Tyto strategie ovlivňují jak rizikové faktory životního stylu jako jsou nezdravá strava, nedostatek fyzické aktivity a kouření, tak i projevy důsledků tohoto životního stylu, jako jsou arteriální hypertenze, porušená glukózová tolerance a hyperlipidémie⁴.

Hlavní metodou léčby většiny, zejména chronických kardiovaskulárních onemocnění, je farmakoterapie. Přibližně od konce 1. poloviny 20. století zaznamenala farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění prudký rozvoj. Nutnost léčit vysoký krevní tlak se začalo dostávat do povědomí lékařů po 2. světové válce, kdy se také objevují první účinná antihypertenzíva. V roce 1964 se dostaly na trh první beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů. Konec 70. let je ve znamení nových antihypertenzív a v roce 1977 byla v USA publikována první doporučení pro léčbu hypertenze. Na konci 90. let byla zavedena farmakoterapie i do oblasti preventivní medicíny⁷.

Díky nárůstu počtu a dostupnosti nových léčiv a léčebných metod v posledních letech a skutečnosti, že nemocní jsou léčeni dříve a v relativně větším počtu, se zlepšila prognóza pacientů, došlo k poklesu kardiovaskulární mortality a ke změnám struktury

kardiovaskulárních chorob od akutních k chronickým formám⁸. V České republice došlo během 90. let k poklesu kardiovaskulární úmrtnosti téměř o 20% u obou pohlaví⁹.

Zvyšující se prevalence chronických forem kardiovaskulárních onemocnění, jejichž léčba je u většiny pacientů doživotní, však s sebou nese výrazný nárůst spotřeby kardiovaskulárních léčiv. Jen v roce 2003 bylo na kardiovaskulární léčiva v České republice vydáno 10,4 miliard Kč¹⁰. Vzhledem k tomu, že zdroje na financování zdravotní péče nejsou nevyčerpatelné, je nutné, aby léčiva byla využívána účelně a racionálně. Je proto nezbytné sledovat trendy ve farmakoterapii a preskripci léčiv v reálné praxi, na jejichž základě je možné hodnotit léčiva z pohledu epidemiologického, ekonomického nebo sociálního, či hodnotit vliv regulačních opatření nebo vliv doporučení odborných společností.

V mnoha studiích zabývajících se kvalitou a nákladovou efektivitou farmakoterapie bylo zjištěno, že podíl nevhodné nebo diskutabilní terapie je neobyčejně vysoký. *Mezinárodní srovnávací studie* ukazují, že ve státech s přísnější regulací preskripce je spotřeba léčiv, které nemají prokázanou terapeutickou účinnost významně nižší¹¹. Jednou z těchto zemí je i Velká Británie, kde existují jednotné „receptáře“ (formularies), které určují preference v preskripci léčiv pro jednotlivé indikace s ohledem na výsledky randomizovaných klinických studií a cenu těchto léčiv. Mezinárodní srovnávací studie spotřeby léčiv, ve kterých je zahrnuta Česká republika jsou spíše ojedinělé, přestože mohou být zajímavé například jako podklad k utváření lékové politiky.

Sociální a ekonomické faktory představují jednu ze zásadních determinant v ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbidit. Bylo prokázáno, že socioekonomické faktory také významně ovlivňují spotřebu léčiv na individuální a lokální úrovni.

V České republice byla prokázána závislost kardiovaskulární mortality na sociálních faktorech, a to na vzdělání, rodinném stavu nebo nezaměstnanosti⁹. Není ovšem známo, zda je rozdílná socioekonomická situace v jednotlivých oblastech České republiky spojena také s rozdíly ve spotřebě kardiovaskulárních léčiv, jak bylo prokázáno v jiných zemích.

Léčba a kontrola hypertenze představuje významnou součást prevence kardiovaskulárních komplikací a to zejména cévních mozkových příhod, ischemické choroby srdeční a ledvinového selhání. Kontrola hypertenze v populaci závisí velkou měrou na znalostech a terapeutických postupech praktických lékařů, u nichž je většina pacientů s hypertenzí dispenzarizována. Vzhledem ke změnám v přístupu k léčbě hypertenze v 90. letech je významné sledovat jak se tyto změny odrazily v míře kompenzace a typu používaných léčiv u praktických lékařů v České republice.

Hyperlipoproteinemie je významným rizikovým faktorem vývoje kardiovaskulárních onemocnění. Snížení cholesterolu způsobuje výrazné snížení kardiovaskulární morbidit a mortality. Skupinou léčiv s velmi výrazným nárůstem preskripce v České republice v posledních letech byla antihyperlipidemika ze skupiny statinů. Experimentální i klinické

zkušenosti s těmito látkami v poslední době ukazují, že statiny mohou mít kromě antihyperlipidemického účinku i jiné, na snížení cholesterolu nezávislé účinky. Jedním z možných příznivých účinku statinů je jejich schopnost ovlivňovat různé patofyziologické procesy vývoje diabetes mellitus 2. typu a tím přispívat k oddálení či prevenci výskytu tohoto onemocnění. U pravastatinu byl pozorován vliv na vývoj diabetes mellitus 2. typu. Není však známo, zda podobný účinek mohou vykazovat i ostatní statiny a jiná než statinová antihyperlipidemika.

2. CÍL PRÁCE

Cílem této práce bylo zhodnotit z několika pohledů užívání léčiv pro kardiovaskulární onemocnění a doplnit údaje o jejich terapeutické hodnotě na základě použití několika velkých lékových databází a různých farmakoepidemiologických přístupů.

Problémy nastíněné v úvodní části představují konkrétní cíle této práce řešené ve čtyřech samostatných studiích:

- 1) Srovnání spotřeby kardiovaskulárních léčiv ve vybraných okresech České republiky a Velké Británie.
- 2) Spotřeba kardiovaskulárních léčiv, mortalita a socioekonomické parametry: ekologická studie ve 20 okresech České republiky.
- 3) Analýza léčby hypertenze u praktických lékařů v České republice v 90. letech.
- 4) Extralipidové účinky statinů a prevence diabetes mellitus 2. typu.

3. SROVNÁNÍ SPOTŘEBY KARDIOVASKULÁRNÍCH LÉČIV VE VYBRANÝCH OKRESECH ČESKÉ REPUBLIKY A VELKÉ BRITÁNIE.

3.1. TEORETICKÁ ČÁST

3.1.1. DEFINICE A VÝZNAM SPOTŘEBY LÉČIV

Spotřeba léčiv je podle Světové Zdravotnické Organizace (WHO) charakterizována jako marketing, distribuce, předepisování a užití léků ve společnosti. Spotřeba léčiv může být dále hodnocena také ve vztahu ke speciálním medicínským, sociálním a ekonomickým aspektům.

Výzkum spotřeby léčiv se rozvinul v 70. letech právě pod záštitou WHO. V důsledku neustále se zvyšujících nákladů na farmakoterapii vznikala nutnost kontrolovat objem preskripce a soustředit se na racionální užívání léčiv.

Původně se tento výzkum soustředil v zemích severní a východní Evropy, kde převládal důraz na regionální rozdíly ve spotřebě léčiv. V severní Americe se sledování spotřeby léčiv vyvíjelo v důsledku zavedení omezeného veřejného financování léčiv pro starší a ekonomicky slabou populaci (Medicare a Medicaid)¹². Byl zde kladen větší důraz na studie zahrnující jednotlivé instituce (např. nemocnice) a vybrané pacienty a používání léčiv založené na hodnocení určitými kritérii.

V České republice má sledování spotřeby léčiv dlouhou tradici. V 80. letech byl ve Státním ústavu pro kontrolu léčiv vytvořen Lékový Informační Systém (Drug Information System, DIS), primární informační databáze o spotřebě všech léčiv registrovaných v tehdejší Československu¹³. Data o spotřebě léčiv byla dodávána na základě distribučních údajů státním podnikem Zdravotnické Zásobování v pravidelných časových intervalech. Po roce 1989 Zdravotnické Zásobování zaniklo, nicméně shromažďování dat pokračovalo na základě údajů od distributorů léčiv. Tyto údaje jsou pravidelně zveřejňovány ve Věstníku SÚKL.

Od roku 1996 v Evropě existuje odborná asociace European Drug Utilization Research Group (EuroDURG) tvořená federací národních skupin odborníků zabývajících se spotřebou léčiv. Skupina z České republiky pracuje pod názvem DURG-CZ.

Cílem výzkumu spotřeby léčiv je zlepšení farmakoterapie a racionální užívání léčiv v populaci. Výsledky studií o spotřebě léčiv jsou pak využívány v celé řadě zdravotnických oborů i v oborech ekonomických¹:

- 1) jsou jedním ze základních předpokladů pro studie v oblasti farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky, sociální farmacie a veřejného zdravotnictví;
- 2) jsou základem pro sledování dopadu regulačních a metodických opatření v oblasti terapeutických postupů;
- 3) představují jednu z možností hodnocení léčiv ve čtvrté fázi klinického zkoušení i ověřování bezpečnosti jejich podávání, jsou-li spojeny náležitým způsobem s údaji o nežádoucích účincích léčiv;
- 4) poskytují jeden z objektivních ukazatelů pro řešení celé řady zdravotnických výzkumných úkolů, zabývajících se zdravotním stavem obyvatelstva;
- 5) představují nutný informační zdroj pro základy účelné farmakoterapie s cílem optimalizovat léčebné postupy;
- 6) umožňují podat analýzu alespoň základních souvislostí a faktorů, které dynamiku spotřeby léčiv určují, ovlivňují nebo modifikují.

3.1.2. DATABÁZE SPOTŘEBY LÉČIV

Optimálně by databáze spotřeby léčiv, kromě informací o léčivu, měla obsahovat i informace o pacientovi (demografické údaje, diagnózu), informace o další poskytnuté péči (hodnoty laboratorních vyšetření) a informace o předepisujícím lékaři.

Spolehlivost a úplnost databáze udává míru s jakou odráží skutečnost. Souvisí významně se způsobem jakým jsou data do systému zaznamenávána. Vyšší spolehlivost databáze se dá očekávat od strukturovaných zápisů (na rozdíl od volného textu) a jsou-li důvodem vytváření databáze ekonomické vztahy (zdravotní pojišťovny, lékárny).

Dostupnost dat je jedním z nejvýznamnějších faktorů, které v současnosti omezují provádění farmakoepidemiologických studií v České republice. Je nepochybně nutné respektovat legislativní ochranu dat pacientů, nicméně vypracování obecných standardů postupů, které by usnadnily přístup k datům zaslepených proti identifikaci pacientů nebo jiných subjektů, by umožnilo široké využití těchto databází pro farmakoepidemiologický výzkum.

3.1.2.1. Databáze spotřeby léčiv v České republice

V České republice v současnosti existuje několik typů databází obsahujících údaje o spotřebě léčiv¹:

- 1) Databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).
- 2) Databáze zdravotních pojišťoven.
- 3) Databáze získané přímo z lékáren (např. komerční databáze ze vzorku lékáren společnosti Infopharm).

- 4) Databáze nemocničních lékáren.
- 5) Nemocniční informační systémy.
- 6) Databáze z ambulantních zařízení lékařů.

Tabulka 3.1.-1. Charakteristika informačních zdrojů pro sledování spotřeby léčiv (upraveno dle¹).

Zdroj	Údaje o pacientovi	Údaje o diagnóze	Údaje o lékaři	Zdroj údajů
SÚKL	ne	ne	ne	hlášení distributorů léčiv
Zdravotní pojišťovna	ano	ne	ano	lékařský předpis
Nemocniční lékárna	ne	ne	ne	nemocniční žádanka
Veřejná lékárna	ano	ne	ano	lékařský předpis
Lékař	ano	ano	ano	dokumentace pacienta

1) Databáze SÚKL

Databáze SÚKL je unikátní, lékově orientovanou databází o pohybu léků v České republice. Údaje pocházejí od distributorů léčiv, kteří jsou povinni na SÚKL hlásit množství léčivých přípravků (LP), které distribuují do lékáren a jiných zdravotnických zařízení. V databázi SÚKL jsou uloženy informace o spotřebě LP (typ LP a počet spotřebovaných balení za každý měsíc běžného roku). Výhodou této databáze je, že je dobře dostupná, výsledky bývají pravidelně publikovány v mimořádném čísle Věstníku SÚKL a jsou uvedeny i v komerčně dostupné databázi léčivých přípravků AISLP (Automatický Informační Systém Léčivých Přípravků).

Naše zákony ovšem neumožňují, aby SÚKL zveřejňoval údaje o spotřebě konkrétního léčiva, není-li u nás registrován jako LP u více než tří výrobců. Další nevýhodou je, že v databázi nejsou informace o nemocném, ani o předepisujícím lékaři.

2) Databáze zdravotních pojišťoven

Pojišťovny vytvářejí podrobné databáze všech léčivých přípravků, které byly předepsány a uhrazeny jejich pojištěncům ze zdravotního pojištění. Z těchto databází lze získávat cenné údaje nejen o spotřebě jednotlivých lékových skupin v celé České republice, ale i o preskripci jednotlivých lékařů jednotlivým pacientům a využít je tak jako součást podpory účelné farmakoterapie.

Teoreticky je možné na úrovni pojišťoven spojovat databáze farmakoterapie s databázemi výkonů a nemocniční péče přes unikátní kód pacienta. Tato možnost se však zatím příliš nevyužívá. Data o preskripci léčiv jsou roztržena v jednotlivých zdravotních pojišťovnách a nikdo jiný než pracovníci zdravotních pojišťoven k nim nemá přístup. Využití celého potenciálu takové databáze není možné bez legislativního zmocnění jednotlivých subjektů a bez stanovení struktury, která bude data shromažďovat a farmakoterapii vyhodnocovat a bez administrativního zázemí¹⁴.

3) Databáze lékáren

Informace o spotřebě LP vydaných na lékařský předpis lze získat i v nemocničních a veřejných lékárnách. V databázích lékáren jsou proti databázím pojišťovny i informace o léčivech nehrazených zdravotní pojišťovnou a informace o prodeji volně prodejných LP. Některé lékárny na základě dohody s pacientem poskytují službu, kdy dle rodného čísla pacienta evidují spotřebu všech jeho léčiv a mohou tak sledovat například některá rizika farmakoterapie. V takovém případě vzniká unikátní databáze expozice téměř všem léčivům v ambulantní péči, ovšem pod podmínkou, že pacient je klientem pouze této jediné lékárny.

V databázi výdeje na lékařský předpis alespoň částečně hrazených LP jsou informace o předepisujícím lékaři, věku a pohlaví nemocného, předepsaném léčivu a počtu balení. Bohužel chybí informace o dávkovém schématu, které se běžně z lékařského předpisu do databáze neukládají.

Dostupnost těchto dat je limitovaná vzhledem k tomu, že údaje o pohybu LP v lékárně jsou majetkem lékárníka ve veřejných lékárnách a nemocnice v nemocničních lékárnách.

4) Databáze nemocničních lékáren

Databáze výdeje LP na žádanky na lůžková oddělení nemocnice je oddělená od databáze výdeje na recepty, protože náklady na tyto léky jsou odlišně ekonomicky zpracovávány. Kromě údajů o léčivu obsahuje tato databáze i informace o objednávacím oddělení lůžkového zdravotnického zařízení. Chybějí tu informace o pacientovi a konkrétním předepisujícím lékaři. Nemocnice tuto databázi mohou využívat jako podklad pro vedení nemocnice a lékovou komisi a pro další řízení lokální lékové politiky.

5) Nemocniční informační systémy

Nemocniční informační systémy (NIS), např. Medea nebo AMIS, obsahují obvykle údaje analogické údajům ve zdravotní dokumentaci pacienta. Mělo by se jednat o nejúplnější dokumentaci údajů o pacientovi během jeho pobytu v lůžkovém zařízení.

Těchto systémů však zatím v České republice existuje pouze několik a data v nich obsažená jsou často neúplná.

Zdravotnická dokumentace NIS je velmi cenným zdrojem informací, zejména pro současné sledování expozice léčivům a morbiditě.

6) Databáze v ambulantním zařízení lékaře

Zdravotní dokumentace je nejúplnější informací o pacientovi a jeho reakcích na podávání léčiv, kterou lze využít pro analýzu spotřeby i farmakoepidemiologické studie. Je možné v ní najít údaje o podávaných léčivech obvykle v přesném dávkování, o morbiditě nemocného, o jeho reakcích na léky i výsledcích laboratorních vyšetření. Nevýhodou je, že

tato dokumentace je málokdy uložena na elektronických médiích a proto je práce s ní zdlouhavá.

Díky zavádění počítačů do ambulantní sféry budou snad v budoucnu přístupné rozsáhlejší databáze. Navíc je technicky možné nemocniční a ambulantní databáze spojovat. Překážkou ve spojování databází však je používání různých softwarových systémů, nechť lékařů zpřístupňovat vlastní data, důvěrnost informací o pacientovi a často nestrukturované seřazení dat.

3.1.2.2. Databáze spotřeby léčiv v zahraničí

V zahraničí existují velké lékové databáze, které jsou hojně využívány pro nejrůznější farmakoepidemiologické studie.

Tyto databáze jsou součástí národních zdravotních systémů a slouží pro monitorování spotřeby léčiv a zdravotních výdajů a sledování bezpečnosti léčiv (Medicare a Medicaid v USA, The General Practitioners Research Database v Anglii nebo Prescription Information Analysis System ve Walesu), nebo jsou tvořeny ziskovými organizacemi a prodávány klientům (PHARMO RLS v Nizozemí, Odense Pharmaco Epidemiological Database v Dánsku) nebo univerzitami (Medicines Monitoring ve Skotsku).

PIAS

Prescription Information Analysis System (PIAS) je databáze obsahující údaje o preskripci praktických lékařů ve Walesu ve Velké Británii. Databáze je tvořena v Prescription Pricing Authority (PPA) na základě lékařských předpisů zaslaných z lékáren pro vyúčtování LP vydaných pacientům. PPA je zdravotní úřad Národního Zdravotního Systému ve Velké Británii.

Databáze obsahuje údaj o konkrétním léčivém přípravku, počtu předpisů, počet jednotek (tablet, injekcí, roztoků), a celkové náklady na léčivý přípravek za jedno čtvrtletí. Databázi je možné využít pro srovnání preskripce v jednotlivých regionech i na úrovni jednotlivých lékařů i pro mezinárodní srovnání spotřeby léčiv. Databáze neobsahuje žádná individuální data pacientů.

V Anglii existuje stejná databáze pod názvem PACT (Prescribing Anylysis and Cost). Obě databáze se využívají také pro poskytování pravidelné zpětné vazby praktickým lékařům ke zvýšení racionality preskripce¹⁵.

PHARMO RLS

V Nizozemí je každý pacient registrován pouze v jedné lékárně, kde si může vyzvedávat předepsané LP, což společně s faktem, že od poloviny 80. let jsou všechny lékárny vybaveny počítačovými systémy, umožnilo využívat data shromažďovaná v lékárnách

k výzkumu spotřeby léčiv v obecné populaci i u jednotlivých pacientů. Pro hodnocení složitějších problémů farmakoepidemiologie bylo však nutné spojit údaje o preskripci s údaji od praktických lékařů a z nemocnic.

Na začátku 90. let Herings a Stricker vyvinuli systém PHARMO Record Linkage System (RLS), který spojuje preskripční údaje z lékáren s nemocničními údaji ze spádových nemocnic na základě datumu narození a pohlaví pacienta a kódu praktického lékaře, přičemž je zachována anonymita pacienta. PHARMO RLS zahrnuje populaci více než 500 000 obyvatel.

V současnosti je PHARMO RLS spojován i s daty praktických lékařů, populačních průzkumů, onkologických a úrazových registrů, mortalitními daty a ekonomickými výsledky.

Databáze PHARMO obsahuje záznamy od roku 1987, má dobře definovanou výchozí populaci, umožňující odhady incidence a prevalence nemocí a je relativně levná, protože používá a spojuje již existující databáze¹⁶.

MEMO

Medicines Monitoring (MEMO) tvořená na Universitě v Dundee ve Skotsku je také příkladem databáze, která spojuje údaje několika zdravotních databází. Databáze zahrnuje údaje populace z oblasti Tayside (400 000 obyvatel) ve Skotsku. Obsahuje některé údaje již od konce 70. let, ale data o expozici léčivům jsou zde zaznamenávána až od roku 1989. Jednotliví pacienti jsou identifikováni na základě individuálního kódu (Community Health Index number), který je přidělen každému pacientu registrovanému u praktického lékaře. Pro databáze jsou využívána rutinně sbíraná data. Do databáze jsou zadávány informace o pacientovi (včetně adresy bydliště), o předepisujícím lékaři, lécích, údaje o hospitalizaci včetně diagnóz a příčinách úmrtí. MEMO tak umožňuje sledovat mnoho výsledků léčby (outcomes), hodnotit diagnózy a kontrolovat nalezené vztahy pro mnoho zavádějících faktorů (confounding factors), jako je sociální status, komorbidita a farmakoterapie.

MEMO se v současnosti využívá k provádění studií hodnotících rizika terapie, ale i studií spotřeby léčiv, adherence k léčbě a dalších farmakoekonomických studií (týkajících se zejména nákladů na léčbu vedlejší účinků)¹⁷.

GPRD

General Practice Research Database (GPRD) byla založena soukromou společností VAMP Ltd. v roce 1987. Cílem bylo vytvořit automatizovanou databázi pro klinický výzkum obsahující dlouhodobé informace o čtyřech miliónech pacientů praktických lékařů ve Velké Británii, která by mohla být používána farmaceutickým průmyslem k postmarketingovému sledování léčiv. Databáze však nebyla komerčně úspěšná a v roce 1994 byla převzata Department of Health britského NHS a v současné době je spravována Office of National Statistics. V roce 1996 GPRD obsahovala data více než 3,5 miliónu obyvatel Velké Británie.

Dle údajů z dubna roku 1997 do této databáze dodávalo údaje pacientů asi 480 lékařských praxí.

Databáze obsahuje pouze data zaznamenávaná lékaři v rámci běžné praxe. Lékaři zde zaznamenávají všechna hlavní onemocnění (vedoucí k přijetí do nemocnice nebo k doporučení k odbornému lékaři), diagnózy a výsledky všech procedur, jakoukoliv příhodu vedoucí k předepsání nebo vysazení léku nebo další terapie včetně indikace k preskripci nebo změny preskripce a jakékoliv vedlejší reakce na léčbu a další klíčové příhody jako hlavní dětské nemoci nebo těhotenství. Je možné požádat předepisující lékaře o další specifické informace jako například o anonymizované kopie nemocničních propouštěcích zpráv.

Databáze je využívána především pro studie bezpečnosti léčiv. V případě, že je na základě spontánního hlášení nežádoucích účinků léčiv zjištěná možnost závažného nežádoucího účinku, GPRD může identifikovat velkou kohortu pacientů užívajících toto léčivo. Tato kohorta pak může být sledována prospektivně i retrospektivně a lze identifikovat pacienty s nejvyšším rizikem. GPRD je vhodná i pro epidemiologické studie (incidence a prevalence onemocnění) a ekonomické hodnocení.

GPRD může být používána pouze za účelem lékařského výzkumu, nikoliv za účelem zisku. Data jsou dostupná na základě zakoupení licence a účel musí být schválen nezávislou vědeckou a etickou kontrolní skupinou¹⁸.

3.1.3. JEDNOTKY SPOTŘEBY LÉČIV

Metodicky je možné vycházet z několika hledisek třídění a vyjadřování spotřeby léčiv:

1) Vyjádření spotřeby léčiv ve fyzických ukazatelích

V této formě (počet balení jednotlivých dispenzačních forem, počet dávek, hmotnost či objem léčiva) tvoří vyjádření spotřeby léčiv základ pro praktické provádění zásobování léčiv uskutečňované distribučními složkami. Pomocí těchto ukazatelů lze sledovat změny a vývoj spotřeby v rámci skupiny (např. zastoupení jednotlivých aplikačních forem) a dávat je do vztahu k faktorům, které je způsobily. Není však možné vzájemně porovnávat různě veliká balení a vzhledem k různému obsahu účinné látky srovnávat počet tablet s počtem injekcí nebo s počtem kapek.

Další možné vyjádření je v počtu receptů a v počtu nemocných užívajících lék. Tato vyjádření neumožňují určit počet využívaných dávek.

2) Vyjádření spotřeby léčiv ve finančních ukazatelích

Spotřeba léčiv na základě finančních ukazatelů se vyjadřuje v celkové ceně, ceně za balení nebo za jednotku množství, resp. za dávku (terapeutický ekvivalent). Tento typ vyjádření se používá při sledování zákonitostí spotřeby léčiv ve společnosti, např. při sledování vývoje nákladů na léky. Nevýhodou tohoto vyjádření je závislost výsledných údajů nejen na

množství spotřebovaných léčiv, ale i na jejich skladbě a změnách cen jednotlivých léčiv. Finanční náklady jsou ekonomickým měřítkem, a tak nemohou dostatečně informovat o množství spotřebovaných LP a jeho skladbě. Nejsou vhodné pro porovnávání spotřeby léčiv v různých zemích s odlišnými cenami léčiv.

3) Vyjádření spotřeby léčiv v definovaných denních dávkách (DDD)

ATC/DDD systém byl vyvinut pracovní skupinou pro výzkum spotřeby léčiv (DURG) při WHO v roce 1990. Klasifikace léčiv dle ATC (Anatomic-Therapeutic-Chemical) systému umožňuje standardizovat třídění léčiv pro sledování spotřeby léčiv podle toho jaký anatomický systém ovlivňují, dále podle terapeutických a chemických vlastností. ATC klasifikace přiřazuje každému léčivu kód, který má pět úrovní.

ATC třídění se v České republice standardně používá při hodnocení spotřeby léčiv v publikacích SÚKL, je zabudováno do databází pojišťoven a do lékárenských informačních systémů. Používání tohoto typu klasifikace ve studiích spotřeby léčiv se celosvětově významně zvyšuje¹⁹.

Definovaná denní dávka (DDD) je předpokládaná průměrná denní udržovací dávka užívaná v hlavní indikaci u dospělých pacientů. Pokud je to možné, je DDD udávána v hmotnosti účinné látky. Pokud jde o polykomponentní přípravky nebo tekuté lékové formy, je nutné DDD vyjádřit počtem jednotlivých dávek (např. počtem tablet, nebo definovaným objemem). Spotřeba DDD/1000 obyvatel/den udává teoretickou část populace, které je léčivo v určitém časovém období podáváno.

Seznam DDD je periodicky obnovován WHO tak, aby odrážel skutečný stav v preskripci. Například od roku 1992 do 2000 došlo u 45 léčiv ke zvýšení a 70 léčiv ke snížení DDD. V 80. letech byla antibiotika skupinou léčiv kde docházelo k nejčastějším změnám, převážně ke zvýšení hodnot DDD, v důsledku změn v rezistenci/senzitivitě cílových mikroorganismů, zatímco v 90. letech docházelo nejčastěji ke snížení DDD a to u kardiovaskulárních léčiv²⁰.

Požívání DDD jako jednotky spotřeby léčiv umožňuje:

- porovnávat spotřebu jednotlivých léčiv bez ohledu na lékovou formu a velikost balení;
- stanovit spotřebu všech léčiv v rámci dané farmakoterapeutické skupiny;
- porovnávat potřebu určitého léčiva, resp. celé farmakoterapeutické skupiny, se spotřebou jiné skupiny;
- provádět srovnání mezi územními celky po přepočtu na počet obyvatel;
- srovnávat spotřebu v časových řadách, sledovat změny ve spotřebě a stanovit trendy spotřeby.

Výpočet DDD je pouze teoretickým odhadem expozice léčivům v populaci. Používání DDD jako jednotky spotřeby léčiv neumožňuje zachycení specifík při podávání léčiva ve více indikacích a v různých dávkách a pokud se relativní četnost užívání léčiva v těchto indikacích

mění mezi oblastmi nebo srovnávanými obdobími. K nepřesnostem také dochází, pokud DDD neodpovídá předepisované denní dávce (PDD). Wessling a Boethius srovnávali spotřebu léčiv zjištěnou na základě DDD a na základě PDD. U digoxinu byl počet DDD/1000 obyvatel/den asi o 40% nižší než počet skutečných uživatelů digoxinu, což znamená, že ve skutečnosti pacienti užívali nižší dávky digoxinu než je stanovená DDD. Počet DDD pro antibiotika v této studii byl v rozmezí 4% pod až 28% nad počtem skutečných uživatelů a pro ostatní sledovaná léčiva byl v rozmezí 17% (bendroflumethiazid) až 80% (naproxen) pod hodnotami PDD²¹.

U léčiv podávaných dětem může při výpočtu DDD docházet ke zkreslení (podhodnocení velikosti exponované populace) v důsledku nižších PDD¹. Pro přesnější odhady počtu skutečných uživatelů by proto, v těchto případech, měla být DDD metodologie doplněna dalšími technikami.

3.1.4. DRUG UTILISATION 90%

Kvalita preskripce, hodnocená na základě nákladové efektivity, je tím vyšší, čím nižší počet léčivých přípravků tvoří určitý procentuální podíl z celkové preskripce²². Principem metody Drug Utilisation 90% (DU 90%) je určit počet léčiv resp. léčivých přípravků představující 90% podíl celkové preskripce nebo preskripce v jednotlivých terapeutických skupinách. Hladina 90% byla určena proto aby zabírala téměř celý objem preskripce, ale aby přitom umožnila nezbytnou individuální variabilitu.

Jako jednotky spotřeby pro DU 90% je možné použít DDD i další jednotky jako je počet předpisů nebo finanční náklady (zejména u přípravků, které nemají stanovenou DDD).

Výpočet DU 90% se skládá z následujících kroků:

- 1) identifikace léčivých přípravků
- 2) seřazení jednotlivých účinných látek nebo přípravků sestupně podle jejich podílu na celkové spotřebě za určité časové období;
- 3) zjištění počtu léčiv nebo LP, které představují 90% celkového objemu;
- 4) srovnání léčiv ze segmentu DU 90% s doporučeními odborníků;
- 5) výpočet indexu adherence, tj. procenta počtu DDD nebo nákladů u doporučených léčiv nebo LP z celkového počtu DDD nebo nákladů všech léčiv v rámci segmentu DU 90%.

Metoda umožňuje sledovat soulad preskripce s obsahem pozitivního listu nebo terapeutických doporučení v nemocnici^{23,24} i na určitém geografickém území. Počet léčiv představujících 90% celkové spotřeby léčiv a index adherence k léčivům doporučeným na základě dokladů o jejich účinnosti pak mohou být obecným indikátorem kvality preskripce.

Ve švédské studii, která sledovala adherenci praktických lékařů k lokálním terapeutickým doporučením bylo zjištěno, že počet léčiv v segmentu DU 90% se lišil až dvojnásobně mezi 24 zdravotními centry (124 praktických lékařů) ve Stockholmu a adherence k lokálním doporučením se pohybovala od 54% do 78%. Náklady na léky v segmentu DU 90% se pohybovaly od 2,26 do 3,75 SEK/DDD²⁵.

Tato metoda nehodnotí vhodnost použití léčiv, ani nedává informace o výsledcích léčby, nicméně umožňuje srovnání v čase a mezi klinikami, nemocnicemi, praktickými lékaři a různými geografickými oblastmi a může sloužit k identifikaci problémových oblastí, kde je nezbytná intervence.

Metodu DU 90% je možné použít na běžně dostupná agregovaná data, je to rychlá, levná a flexibilní metoda, která poskytuje i ekonomické údaje. Aby tato metoda mohla být používána jako ukazatel kvality preskripce je však nezbytné, aby byla kombinována s pozitivními listy, farmakoterapeutickými doporučeními nebo lékovými kompendii (*formularies*).

3.1.5. MEZINÁRODNÍ SLEDOVÁNÍ SPOTŘEBY LÉČIV

Spotřeba léčiv se v jednotlivých zemích velice liší. Rozdíly jsou nejen ve spotřebě jednotlivých lékových skupin, jednotlivých léčiv, ale dokonce i ve způsobu podání stejné léčivé látky^{26,27}. Rozsah látek dostupných v každé zemi odráží rozdíly v regulační a tržní politice i kulturní a historické odlišnosti²⁸. Proto také rozdíly ve spotřebě léčiv nemohou být vysvětleny pouze mortalitou a demografickými faktory, ale také kulturními a strukturálními faktory (terapeutické školy, finanční zdroje, dostupnost léčiv na trhu).

Výraznou variabilitu v dostupnosti jednotlivých léčiv v Evropě dokládá studie z roku 1998, ve které se autoři pokusili vytvořit seznam léčiv registrovaných ve 14 zemích Evropské Unie. Počet léčivých přípravků i účinných látek se mezi zeměmi značně lišil: nejvíce registrovaných přípravků bylo v Německu (18554 přípravků a 1973 účinných látek) a nejméně v Dánsku (1915 přípravků a 1016 účinných látek). Pouze 7% všech účinných látek bylo dostupných ve všech sledovaných zemích. V Itálii bylo největší množství účinných látek registrovaných pouze v této zemi²⁸.

Ve studii Garattiniho byla srovnávána spotřeba léčivých přípravků ve čtyřech evropských zemích (Itálii, Francii, Německu a Spojeném Království). Při srovnání prvních 50 nejčastěji předepisovaných produktů v roce 1992 autoři zjistili, že pouhých 7 látek se shoduje ve všech 4 zemích (ranitidin, nifedipin, omeprazol, enalapril, kaptopril, aciklovir a simvastatin). Je rovněž zajímavé podívat se na celkové složení farmaceutického trhu v těchto zemích. Ve Spojeném Království 50% trhu představovalo přibližně 60 přípravků, ve srovnání s 150 přípravky ve Francii, 200 v Itálii a 400 v Německu²⁶.

V roce 1995 byla založena Evropská agentura pro hodnocení léčiv (European Medicine Agency, EMEA), která působí jako centrální schvalovací agentura pro nová léčiva v rámci Evropské Unie. Její činnost by měla postupně přinést do značné míry společnou farmaceutickou kulturu, která překoná některé variability a inkonzistence ve spotřebě léčiv v jednotlivých evropských zemích. V současné době připravuje EMEA seznam všech léčivých přípravků na evropském trhu. Každý výrobce léčiv musí zaslat do 11/2005 seznam produktů, které dodává na trh všech států Evropské Unie. Takový seznam bude hodnotný jak pro sledování bezpečnosti léčiv, tak pro analytiku lékové politiky, kliniky, regulační agentury, farmaceutické firmy i pacienty.

Činnost EMEA je zaměřena především na schvalování nových léčiv a nemá žádný vliv na výběr léčiv, která by měla být hrazena zdravotními systémy v jednotlivých zemích a nedává doporučení na základě objektivního hodnocení vztahu nákladů a účinku. Proto se i v literatuře objevuje kritika nově schvalovaných léků, které na základě kritérií inovace v určité terapeutické oblasti nepřinášejí často výrazný pokrok. Inovativní léky by měly přinášet měřitelné výhody pacientům nebo národním zdravotním systémům a měly by být účinnější než placebo nebo dosud dostupné léky z hlediska přežití nebo kvality života. Pokud není výhoda v jejich lepší účinnosti, pak by měly být alespoň bezpečnější, lépe tolerované, s jednodušším podáním nebo levnější než srovnatelná léčiva²⁶.

3.1.6. SPOTŘEBA LÉČIV V ČESKÉ REPUBLICCE

3.1.6.1. Celková spotřeba léčiv

Celková spotřeba léčiv v České republice stoupala plynule během 90. let jak ve finančních ukazatelích tak ve spotřebě jednotlivých balení (*tabulka 3.1.-2.*).

Podíl výdajů na léčiva z celkových výdajů na zdravotnictví činil v roce 2000 téměř 27%. Česká republika se tak v tomto ukazateli výrazně odlišuje od vyspělých evropských zemí kde je tento podíl průměrně 15%²⁹.

Tabulka 3.1.-2. Celková spotřeba léčiv v České republice během 90. let a podíl výdajů na léčiva z celkových výdajů na zdravotnictví.

Rok	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
V mil. Kč	6,27	6,96	9,33	13,96	21,19	25,64	28,18	30,06	33,31	36,44	38,39	44,24
V DDD/1000/den	864	678	689	756	911	945	986	1045	1105	1188	1196	1125
Cena 1 balení v Kč	18,6	26,2	35,4	51,2	64,7	77,1	86,6	94,6	103,8	107,4	115,8	129,0
Spotřeba léčiv v Kč/1 obyv.	634	706	936	1371	2063	2491	2741	2917	3231	3544	3737	NA
Podíl spotřeby léčiv na celkových výdajích na zdravotnictví v %	21,0	18,4	21,1	19,4	24,7	25,6	25,5	25,3	25,5	27,0	26,9	NA

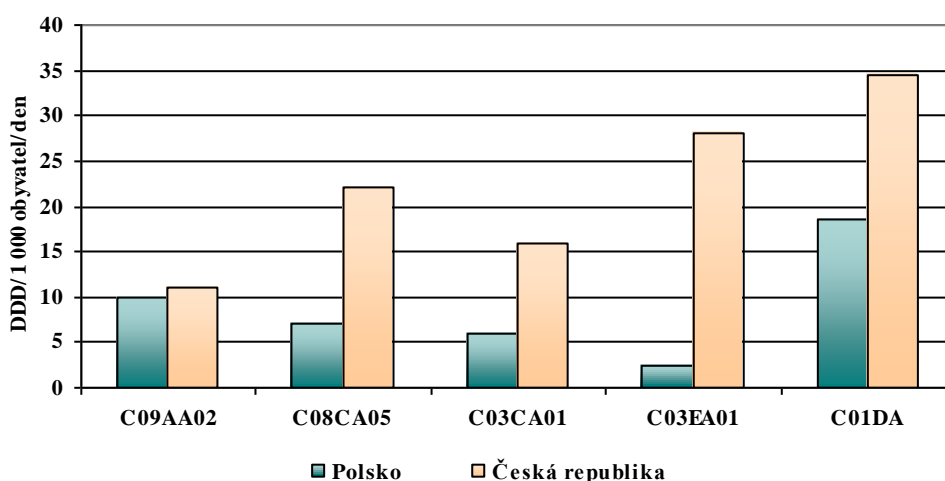
3.1.6.2. Spotřeba kardiovaskulárních léčiv

V roce 1987 v bývalém Československu představovala kardiovaskulární léčiva 8,2% z celkového počtu balení LP, což představovalo 17% z celkových výdajů na léčiva. Od roku 1980 do roku 1987 stouply náklady na kardiovaskulární léčiva o 136%, zatímco spotřeba léčiv stoupla pouze o 42%. Z uvedeného vyplývá, že již v 80. letech stoupaly náklady na léčiva třikrát rychleji než jejich spotřeba¹³.

Po roce 1989 došlo k otevření farmaceutického trhu. Příliv nových léčiv a výrazné rozšíření spektra stávajících léčiv vedlo ke změnám preskripčních návyků lékařů, zvýšení spotřeby léčiv a k prudkému nárůstu nákladů na farmakoterapii.

Ve srovnání se sousedním Polskem s obdobným politickým a ekonomickým vývojem byla spotřeba nejčastějších kardiovaskulárních léčiv v České republice v roce 1995 výrazně vyšší³⁰. Nejčastější léčiva v Polsku a v České republice byla stejná a patřila mezi léčiva plně hrazená zdravotní pojišťovnou (graf 3.1.-1.).

Graf 3.1.-1. Spotřeba nejčastěji předepisovaných kardiovaskulárních léčiv v Polsku a v České republice (v DDD/1000 obyvatel/den) v roce 1995 (dle³⁰).



C09AA02 enalapril, C08CA05 nifedipin, C03CA01 furosemid, C03EA01 fixní kombinace hydrochlorothiazid a kalium šetrící diuretikum, C01DA nitráty.

V roce 1997 již představovala spotřeba kardiovaskulárních léčiv v České republice 30,8% spotřeby všech léčiv. Léčiva pro zažívací trakt a metabolismus představovala 23,6% a léčiva pro centrální nervový systém 10,3%. Léčiva kardiovaskulárního systému představovala zároveň i skupinu finančně nejnáročnější (19,3% všech nákladů na léky). Druhou finančně nejnáročnější skupinou byla léčiva pro zažívací trakt a metabolismus (13,3%) a dále antiinfekční látky (11,2%) (SÚKL).

3.1.7. SPOTŘEBA LÉČIV U PACIENTŮ S RŮZNÝM TYPEM KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Přestože kardiovaskulární léčiva představují finančně nejnáročnější skupinu léčiv, studie sledující spotřebu těchto léčiv v čase nebo v jednotlivých zemích jsou ojedinělé.

Relativně často jsou však publikovány studie popisující užívání kardiovaskulárních léčiv u různých skupin pacientů, přičemž tato spotřeba je udávána v počtech uživatelů těchto léčiv.

3.1.7.1. Spotřeba léčiv u pacientů s ischemickou chorobou srdeční

Prevence ICHS je v současnosti považována za hlavní prioritu v doporučeních Evropské společnosti pro kardiologii, Evropské aterosklerotické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi (společně známé jako Spojené evropské společnosti, Joint European Societies). Tato doporučení vyšla poprvé v roce 1994 a v revidované formě v roce 1998. V oblasti farmakoterapie je cílem těchto doporučení užívání profylaktické terapie (v primární i sekundární prevenci) jako je kyselina acetylsalicylová nebo jiná antiagregancia, beta-blokátory, ACE inhibitory, statiny a antikoagulantia.

Ve studii EUROASPIRE I a II bylo u pacientů s ICHS zjišťováno užívání léčiv ve vztahu k životnímu stylu a k rizikovým faktorům v 9 zemích v I. fázi v letech 1995 - 1996 a v 15 zemích ve II. fázi v letech 1999 - 2000. Data pacientů byla získána ze zdravotních záznamů a v pohovoru minimálně 6 měsíců po akutní koronární příhodě nebo koronární intervenci³¹. Výsledky obou fází studie sledující farmakoterapii ICHS v jednotlivých zemích jsou uvedeny v tabulkách 3.1.-3. a 3.1.-4.

Tabulka 3.1.-3. Užívání antiagregancií, beta-blokátorů a ACE-inhibitorů ve studii EUROASPIRE I a II vyjádřená v počtech pacientů (%) užívajících léčivo dané skupiny³¹.

Země	Antiagregancia		Beta-blokátory		ACE-inhibitory	
	I	II	I	II	I	II
Česká republika	282 (85,2)	359 (87,6)	216 (65,3)	302 (73,7)	93 (28,1)	193 (47,1)
Finsko	341 (82,2)	285 (81,9)	323 (77,8)	306 (87,9)	72 (17,4)	85 (24,4)
Francie	325 (82,1)	312 (85,7)	223 (56,3)	220 (60,4)	133 (33,6)	140 (38,5)
Německo	325 (82,9)	346 (86,3)	171 (43,6)	273 (68,1)	123 (31,4)	179 (44,6)
Maďarsko	303 (72,0)	292 (75,1)	243 (57,7)	328 (84,3)	195 (46,3)	221 (56,8)
Itálie	366 (86,1)	236 (91,5)	209 (49,2)	158 (61,2)	135 (31,8)	134 (51,9)
Nizozemí	300 (77,5)	289 (81,0)	181 (46,8)	172 (48,2)	105 (27,1)	136 (38,1)
Slovensko	328 (79,4)	367 (82,3)	214 (51,8)	293 (65,7)	129 (31,2)	265 (59,4)
Španělsko	327 (84,1)	346 (85,6)	135 (34,7)	191 (47,3)	69 (17,7)	88 (21,8)
Celkem	2897 (81,2)	2832 (83,9)	1915 (53,7)	2243 (66,4)	1054 (29,5)	1441 (42,7)

I studie EUROASPIRE I 1995-1996

II studie EUROASPIRE II 1999-2000

Tabulka 3.1.-4. Užívání antihypertenziv, antihyperlipidemik a statinů ve studii EUROASPIRE I a II vyjádřené v počtech pacientů (%) užívajících léčivo dané skupiny³¹.

Země	Antihypertenziva		Antihyperlipidemika		Statiny	
	I	II	I	II	I	II
Česká republika	282 (85,2)	370 (90,2)	95 (28,7)	235 (57,3)	21 (6,3)	159 (38,8)
Finsko	361 (87,0)	325 (93,4)	162 (39,0)	224 (64,4)	145 (34,9)	218 (62,6)
Francie	352 (88,9)	330 (90,7)	165 (41,7)	248 (68,1)	80 (20,2)	222 (61,0)
Německo	315 (80,4)	355 (88,5)	138 (35,2)	271 (67,6)	122 (31,1)	263 (65,6)
Maďarsko	382 (90,7)	378 (97,2)	94 (22,3)	200 (51,4)	28 (6,7)	176 (45,2)
Itálie	383 (90,1)	243 (94,2)	107 (25,2)	154 (59,7)	29 (6,8)	147 (57,0)
Nizozemí	275 (71,1)	278 (77,9)	139 (35,9)	272 (76,2)	54 (14,0)	268 (75,1)
Slovensko	337 (81,6)	415 (93,0)	125 (30,3)	260 (58,3)	96 (23,2)	251 (56,3)
Španělsko	313 (80,5)	343 (84,9)	118 (30,3)	261 (64,6)	86 (22,1)	244 (60,4)
Celkem	3000 (84,1)	3037 (89,9)	1143 (32,0)	2125 (62,9)	661 (18,5)	1948 (57,7)

I studie EUROASPIRE I 1995-1996

II studie EUROASPIRE II 1999-2000

Za dobu sledování došlo k výraznému zvýšení užívání doporučené terapie ve všech zemích. Nejvýraznější nárůst počtu pacientů užívajících dané léčivo byl ve skupině statinů, nicméně v České republice byl tento nárůst nejnižší ze všech sledovaných zemí. V ostatní terapii měla Česká republika spíše nadprůměrné výsledky.

Stav farmakoterapie nemocných s ICHS byl v České republice sledován i u pacientů s diabetes mellitus (DM). Podíl pacientů léčených antiagregancii a ACE inhibitory byl podobný jako ve studii EUROASPIRE (83,0% a 52,2%), nicméně nižší podíl pacientů byl léčen beta-blokátory (56,9%) a pouze 15% těchto pacientů bylo léčeno statiny³². Podobná studie provedená v Irsku u pacientů s ICHS a DM ukazuje ještě nižší podíl pacientů léčených beta-blokátory (34,7%), zatímco podíl pacientů užívajících statiny je více než dvojnásobný (37,3%). Užívání ACE inhibitorů bylo téměř shodné (55,3%)³³.

Příznivé výsledky byly získány v norské studii u pacientů propuštěných z nemocnice po akutním infarktu myokardu (IM), kdy 93% pacientů mladších 70 let mělo při propuštění předepsanu kyselinu acetylsalicylovou, 89% beta-blokátory a 82% statiny. Pouze 29% pacientů však odcházelo s ACE inhibitory³⁴. V této studii autoři zaznamenali také výrazný pokles užívání nitrátů a blokátorů kalciových kanálů u pacientů po akutním IM.

Klinický prospěch dlouhodobě účinných nitrátů u pacientů s ICHS je kontroverzní, neboť zatím nebyl jednoznačně prokázán prospěch z této léčby. Studie ISIS-4 a GISSI-3 nepotvrdily trend ke snížené mortalitě a počtu reinfarktů u pacientů po IM^{35,36}. V metaanalýze studií krátkodobé mortality při užívání nitrátů po IM, byly nitráty asociovány pouze s mírným snížením rizika mortality. Navíc jsou tyto látky často užívány mimo optimální interval nebo neoprávněně^{37,38}. Nitráty jsou účinné pro odstranění anginózních bolestí a elektrokardiografických průkazů myokardiální ischémie u pacientů s nestabilní angínou pectoris i u pacientů s chronickou stabilní formou³⁹. Dlouhodobě působící nitráty však nejsou nezbytné u pacientů s ICHS bez anginózních bolestí a pokud jsou předepisovány, je třeba dodržet nezbytný interval mezi dávkami, aby se zabránilo vzniku tolerance.

3.1.7.2. Spotřeba léčiv u pacientů se srdečním selháním

Přestože srdeční selhání představuje jeden z hlavních zdravotních problémů, existují pouze limitovaná data týkající se farmakoterapie tohoto onemocnění v běžné praxi.

Ve studii provedené v Polsku u 10579 pacientů starších 65 let se srdečním selháním užívalo ACE inhibitory 68% pacientů, dlouhodobě účinné nitráty 62% pacientů, diuretika 55% pacientů, kardioglykosidy 31% pacientů, blokátory kalciových kanálů 29% a beta-blokátory 22% pacientů. Autoři upozorňují na relativně vysoké procento pacientů užívajících blokátory kalciových kanálů a doporučují užívání beta-blokátorů u všech stabilních pacientů⁴⁰.

V retrospektivní studii provedené v Holandsku v letech 1990-1998 u pacientů s hospitalizací pro srdeční selhání v anamnéze bylo užívání digoxinu sníženo z 57,6% na 42,7%, užívání ACE inhibitorů mírně zvýšeno z 49,8% na 54,8%, užívání beta-blokátorů zvýšeno téměř trojnásobně z 11,3-28,7%, zatímco užívání kličkových diuretik zůstalo během sledovaného období stejné (80%). Tyto výsledky reflektují změny v léčebných doporučeních v tomto období⁴¹.

Užívání kardioglykosidů v obou studiích je relativně vysoké. V současnosti je digoxin jednoznačně indikován pouze u nemocných se srdečním selháním a tachyfibrilací síní, kdy se uplatňují především jeho antiarytmické účinky. U nemocných se sinusovým rytmem může být prospěšný při těžších formách srdečního selhání (funkční třída NYHA III-IV), nízké ejekční frakci a dilatované levé komoře. U takových nemocných se může symptomaticky zlepšit jejich klinický stav, zvýšit tolerance zátěže a zlepšit kvalita života⁴².

Z odhadů Hradce vyplývá, že při nadneseném odhadu, že digoxin je indikován u 50% nemocných s chronickým srdečním selháním, při 1% prevalenci chronického SS v naší populaci by spotřeba digoxinu představovala 5 DDD/1000 obyvatel/den. Spotřeba digoxinu v České republice v roce 2000 byla 12,1 DDD/1000 obyvatel/den a je tedy minimálně dvakrát až třikrát vyšší než hodně nadnesená odhadnutá potřeba⁴². Je proto zajímavé, že pilotní průzkum mezi 94 všeobecnými lékaři v České republice a na Slovensku ukázal, že digoxin je předepisován hlavně u nemocných s fibrilací síní nebo jako lék třetí volby⁴³.

3.1.7.3. Spotřeba léčiv u pacientů s hypertenzí

U 1588 pacientů s esenciální hypertenzí v USA byla v roce 1996 sledována preskripce ve vztahu k platným doporučením pro léčbu hypertenze. Pouze 36% pacientů s hypertenzí užívalo léky 1. linie (diuretika a beta-blokátory), 67% léky 2. linie (blokátory kalciových kanálů a ACE inhibitory) a 87% léky 3. linie (nedoporučované), přičemž užívání léků z 1. linie bylo spojeno s výrazně nižšími náklady na léčbu⁴⁴.

U 5061 hypertenzních pacientů nad 65 let byla studována léčba hypertenze v letech 1988-1997. Docházelo ke kontinuálnímu zvyšování užívání ACE inhibitorů, které byly

nejčastěji používanými antihypertenzívy v roce 1996 a 1997. Použití ACE inhibitorů jako léků 1. volby v léčbě hypertenze nebylo u pacientů bez dalšího kardiovaskulárního onemocnění autory hodnoceno jako efektivní z hlediska nákladů⁴⁵.

V Itálii vykazovalo užívání blokátorů kalciových kanálů podobný trend. Tyto látky byly nejpředepisovanějšími léčivy do roku 1995. Poté doklady o závažných nežádoucích účincích vedly k téměř 20% poklesu jejich užívání. Beta-blokátory zůstaly nepopulární, užívání kličkových diuretik se zvyšovalo, zatímco během celého sledovaného období užívání thiazidů pokleslo téměř o 50%. Kličková diuretika byla častěji předepisována starším pacientům, pacientům se srdečním selháním, ICHS a vyšší hladinou kreatininu. Naopak thiazidy byly častěji předepisovány ženám, pacientům se zachovanými renálními funkcemi a s absencí kardiovaskulárních komorbidit. Přes doporučení užívání thiazidů u starších pacientů s hypertenzí, docházelo ke snižování jejich užívání ve prospěch jiných skupin léčiv⁴⁶.

3.1.7.4. Spotřeba léčiv u pacientů s hyperlipidemií

Magrini a spol. srovnával spotřebu antihyperlipidemik v 5 zemích (Austrálii, Itálii, Norsku, Švédsku a Finsku). V roce 1994 byla nejvyšší spotřeba těchto léčiv v Austrálii 11,9 DDD/1000 obyvatel/den. Ve všech zemích byly nejužívanější skupinou hypolipidemik statiny. V roce 1994 představovaly 80% preskripce hypolipidemik v Austrálii a 91,7% v Norsku a 67,6% v Itálii⁴⁷.

Studie spotřeby statinů ukazují, že k výraznému nárůstu jejich preskripce došlo ještě před zveřejněním velkých klinických studií prokazujících jejich terapeutický prospěch⁴⁸. Existují velké rozdíly mezi doporučeními pro léčbu hyperlipidemií, které usilují o co nejlepší péči o pacienty s vysokým rizikem kardiovaskulární choroby a praxí a velká část pacientů s kardiovaskulárním rizikem tak není diagnostikována a léčena⁴⁹. V Kanadské studii zahrnující 396 077 pacientů nad 65 let s historií kardiovaskulárního onemocnění nebo DM pouze 19,1% pacientů užívalo statiny. V této studii se však preskripce statinů progresivně snižovala se zvyšujícím se bazálním kardiovaskulárním rizikem a pravděpodobností úmrtí, což je opačný trend než bychom mohli očekávat na základě odborných doporučení⁵⁰.

V Belgii je proplácení statinové terapie ze zdravotního pojištění možné jen u pacientů s hladinami cholesterolu vyššími než 250 ml/dl (6,41 mmol/l). Ve studii Autiera a spol. bylo pouze 22% pacientů s doloženou ICHS, 10% pacientů s DM a 9% pacientů s 2 nebo více rizikovými faktory léčených statinem. Autoři uzavírají, že regulace preskripce na základě hladin cholesterolu způsobuje, že ostatní skupiny pacientů, které by mohly také mít prospěch ze statinové terapie nejsou léčeny⁵¹.

Prospěch z terapie statiny je závislý na bazálním riziku kardiovaskulární choroby, nemůže být tedy plně dosažen, pokud nejsou léčeni pacienti s nejvyšším rizikem. Navíc, přestože je obecně compliance se statiny dobrá⁵², existují v tomto ohledu výrazné rozdíly mezi jednotlivými zeměmi. Při srovnání dvou oblastí v Itálii a v Dánsku byla zjištěna

zvyšující se roční prevalence užívání hypolipidemik v letech 1994-1996 z 36,9 na 46,3 uživatelů/1000 obyvatel v Itálii a z 3,2 na 6,6 uživatelů/1000 obyvatel v Dánsku. Přes vyšší prevalenci užívání hypolipidemik v Itálii však pouze 48% pacientů zůstávalo na léčbě déle než 2 roky, zatímco v Dánsku to bylo 91% pacientů. Navíc mezi italskými uživateli bylo pouze 7% s dobrou compliance na rozdíl od 45% dánských uživatelů⁵³. Krátkodobá terapie nejenže nepřináší žádoucí efekt, ale také představuje výrazné zvýšení nákladů na terapii.

3.1.8. VÝZNAM SLEDOVÁNÍ SPOTŘEBY LÉČIV PRO RACIONÁLNÍ TERAPII

Způsob předepisování léčiv by měl být ideálně založen na výběru terapeuticky ověřených produktů pro přesně stanovenou diagnózu. Neustálé zvyšování nákladů na farmakoterapii a omezené zdroje na její financování vedlo v některých zemích k vytvoření regulačních opatření a programů na podporu racionální preskripce směřujících ke snížení nákladů při udržení vysokého standardu medicínských služeb⁵⁴. Studie spotřeby léčiv jsou základem pro sledování dopadu těchto regulačních opatření a doporučení odborných společností v jednotlivých terapeutických oblastech.

Regulační opatření, na jejichž základě je vytvořeno obecné schéma medicínských postupů a možných výdajů, mají zpravidla pouze omezenou účinnost. Averse lékařů k implementaci ceny léčby do jejich rozhodovacího procesu plyne z mylného přesvědčení, že snižování nákladů na farmakoterapii se musí negativně odrazit v kvalitě péče.

Velkým problémem v mnoha zemích je spotřebovávání značných výdajů na léčivé přípravky bez dokladů o jejich účinnosti. Studie z roku 1993 ukázala, že 20% výdajů na farmakoterapii v Itálii a Francii bylo použito na přípravky „bez jakéhokoliv opodstatnění pro to, aby mohly být považovány za léčiva“. Na konci roku 1993 tento problém vedl v Itálii k vytvoření národního lékového kompendia (National Formulary) určující léčiva hrazená z národního zdravotního systému. Léčiva byla zařazena na základě průkazu o účinnosti a výhodném poměru nákladů k terapeutické účinnosti. Na konci roku 1994 tak bylo v Itálii dosaženo 35% snížení nákladů na farmakoterapii⁵⁵.

Ve Velké Británii existuje celonárodní „British National Formulary“ i lokální „formularies“, které na základě medicíny založené na důkazech určují lék první volby pro danou indikaci. Výsledkem je fakt, že ve Velké Británii 100 nejprodávanějších léčiv tvoří 59% objemu léčiv (měřeno v nákladech), zatímco například v Německu je to pouze 27%⁵⁶. Lékaři jsou navíc finančně motivováni k racionální preskripci dle platných doporučení a k upřednostňování generické preskripce. Tyto bonusy pak mohou použít na rozvoj své praxe. Ve srovnávací studii čtyř zemí (Velká Británie, Francie, Německo a Itálie) měla také Velká Británie mezi 100 nejpredepisovanějšími léčivy nejnižší počet léčiv bez prokázané terapeutické účinnosti⁵⁷.

Ve studii Garattiniho bylo zjištěno, že ve Spojeném Království nebyl mezi prvními 100 přípravky žádný produkt „s pochybnou účinností“, v Itálii byly 3 přípravky (lactobacilus, adenosylmethionin a citicolin), v Německu 13 produktů (ginkgo biloba, naloxon v kombinaci s tilidonem a kyselina thiooktová) a ve Francii 14 produktů (několik rostlinných preparátů, 2 přípravky s obsahem ginkgo biloba, nicergolin a flavonoidy)⁵⁷.

V České republice byla provedena zajímavá analýza 50 nejčastěji předepisovaných léčiv na lékařský předpis z roku 2000 (v závorce jsou uvedeny roční výdaje za zdravotního pojištění na tyto LP). Přední místa zde zaujímal Nitro Mack ret. (120 milionů), Agapurin retard (120 milionů), Cilkanol (100 milionů) a Oxyphyllin. V první padesátce se dále nacházel Glyvenol (80 milionů), Anavenol, Enelbin (110 milionů), Xanidil, Cinarizin. Z diuretik byl na prvním místě Moduretic. Z hypolipidemik měl prvenství Lipanthyl (240 milionů).

Z uvedeného vyplývá, že mezi první padesátkou bylo zhruba 10 LP, jejichž efekt není jednoznačný a neopírá se o evidence based medicine. Vysoká spotřeba nitrátů neodpovídala počtu pacientů se syndromem anginy pectoris. Čelné postavení tabletového Oxyphyllinu, Cilkanolu a Flavobionu také vyvolává otázky na jejich prokázaný klinický efekt a vzbuzuje rozpaky, zda tyto LP patří mezi LP hrazené zdravotním pojištěním⁵⁸.

Zpětná vazba k preskripčním návykům například formou periodických individuálních souhrnů celkové preskripce lékaře může objasnit současné preskripční návyky lékaře a vytvořit základ pro další edukaci směřovanou k minimalizaci rozdílu mezi současnými návyky a cílovou „správnou klinickou praxí“ dle platných léčebných doporučení⁵⁹.

V Anglii (Velká Británie) byl pro tento účel již v roce 1988 vytvořen preskripční informační systém PACT (Prescribing Analysis and Cost) využívaný pro poskytování zpětné vazby k preskripci praktických lékařů. Individuální rozbor své preskripce, které dnes dostává přibližně 29 000 praktických lékařů v Anglii každé čtvrtletí, obsahují kromě jiného 20 nejčastěji předepisovaných léčiv jejich praxe, podíl generické preskripce a podíl nových léčiv předepsaných v daném období poprvé. Rok po zavedení PACT a po tom, co praktičtí lékaři obdrželi zpětnou vazbu své preskripce, Prescription Pricing Authority (součást National Health System ve Velké Británii, provozující PACT) mohla ukázat, že se zvýšila generická preskripce a terapeutická substituce, snížila se preskripce nedoporučovaných léčiv a snížil se počet lékařů s drahou preskripcí¹⁵.

V České republice byly již v roce 1959 na všech úrovních řízení Ministerstva Zdravotnictví založeny komise účelné farmakoterapie. Příčinou byl prudký rozvoj farmakoterapie, nesprávné použití léků, nadměrná preskripce, polypragmázie, změna struktury obyvatelstva i tzv. únik léků z oddělení. Účelná farmakoterapie byla definována jako terapie, která na základě všech dostupných a realizovatelných poznatků soudobé lékařské vědy dosahuje co nejlépe, nejrychleji a co nejjednodušeji žádoucího terapeutického cíle. Tato definice přesně odpovídá i dnešním požadavkům na účelnou farmakoterapii. Nicméně v roce

1990 byly tyto komise zrušeny. V průběhu 90. let však byly znovu v některých, převážně velkých nemocnicích, zřizovány lékové komise. Lékové komise vytvářejí tzv. pozitivní list (seznam), který má vytvořit systém doporučení pro regulaci preskripce ve zdravotnickém zařízení tak, aby farmakoterapie byla racionální, tj. aby byla co nejúčinnější, nejbezpečnější, dobře dostupná a co nejlevnější. Celostátní systém lékových komisí se však nepodařilo obnovit⁶⁰. Důvodem může být fakt, že komise účelné farmakoterapie jsou u nás ještě stále spojovány se socialistickým zdravotnictvím, nicméně i z jiných zemí vidíme, že mohou být důležitým činitelem i v pojišťovenském systému zdravotnictví, který existuje například v Nizozemí.

Farmaceutické komise v Nizozemí vznikaly během 70. a 80. let jako dobrovolná iniciativa holandských lékárníků. Počátkem 90. let si státní orgány i zdravotní pojišťovny uvědomily důležitost podpory správné preskripce a od té doby činnost komisí podporují finančně, metodicky i poskytováním preskripčních dat. Zástupci lékárníků se zde pravidelně scházejí s praktickými lékaři. Hodnotí se objemy jejich preskripce, náklady na preskripci a kvalita preskripce⁶¹.

Ve Spojených Státech existují na úrovni nemocnic komise (Pharmacy and Therapeutics Committees), které pomáhají klinickým lékařům poskytovat vhodnou, bezpečnou a nákladově efektivní léčbu, která odráží současné lékařské a vědecké poznatky. Komise slouží jako oficiální organizační spojení mezi lékaři a lékárnou. Komise mají v nemocnicích jak poradní tak vzdělávací roli při vytváření lékové politiky a při vývoji vzdělávacích programů týkajících se otázek hodnocení, výběru a užívání léčiv⁶².

3.2. PRAKTICKÁ ČÁST

3.2.1. CÍL STUDIE

Cílem studie bylo porovnat spotřebu vybraných skupin kardiovaskulárních léčiv a zjistit trendy ve spotřebě těchto léčiv v letech 1997 – 2000 na základě preskripčních dat několika vybraných okresů České republiky a Velké Británie.

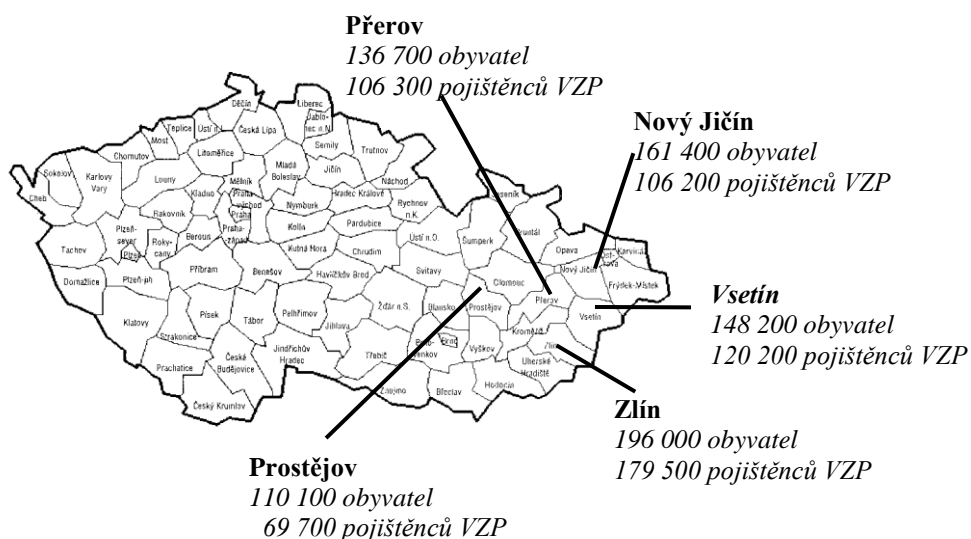
3.2.2. METODIKA

Retrospektivní popisná studie spotřeby léčiv.

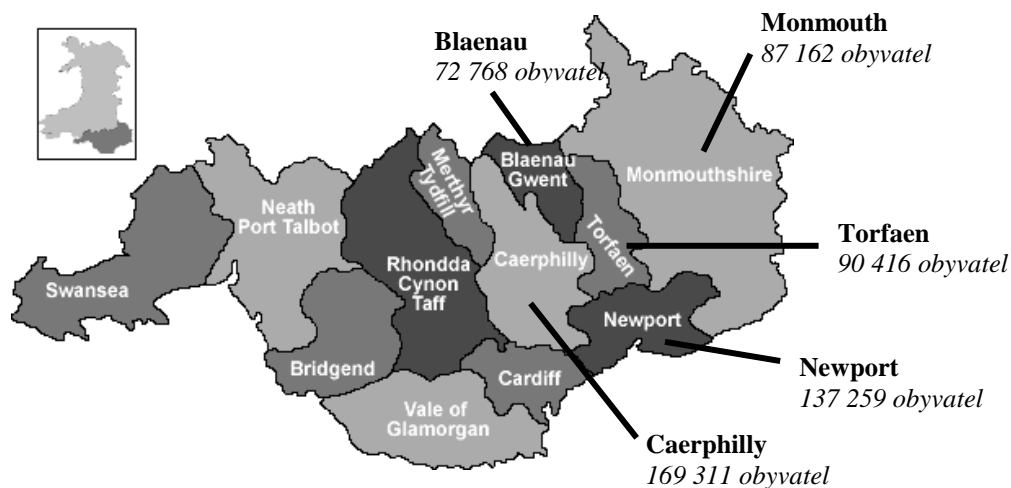
Lokalizace:

Studie byla provedena v pěti sousedících okresech střední Moravy a Slezska (Nový Jičín, Prostějov, Přerov, Vsetín, Zlín) a v pěti sousedících okresech v jižním Walesu ve Velké Británii (Blaenau, Caerphilly, Monmouth, Newport, Torfaen), které tvoří hrabství Gwent (obrázek 3.2.-1. a 3.2.-2.).

Obrázek 3.2.-1. Mapa České republiky. Okresy zahrnuté do studie.



Obrázek 3.2.-2. Mapa Jižního Walesu. Okresy zahrnuté do studie.



Zdroj dat:

Ve studii byla hodnocena data z období od ledna 1997 do prosince 2000. Pro hodnocení trendů ve spotřebě léčiv bylo toto období rozděleno do osmi šestiměsíčních období (I.97 - II.00).

Data z českých okresů byla získána ze Všeobecné Zdravotní Pojišťovny (VZP). Databáze obsahovala souhrnné údaje o LP vydaných na lékařský předpis v lékárnách v jednotlivých okresech pojištěncům registrovaným u VZP a zasláných do pojišťovny pro vyúčtování. Podíl pojištěnců VZP z celé populace okresu registrovaných v jednotlivých pobočkách VZP je uveden v obrázku 3.2.-1.

Data velšských okresů byla získána z databáze PIAS. Tato databáze obsahuje všechny LP, které byly předepsány praktickým lékařem (general practitioner) a vydány v lékárnách v rámci primární péče a zaslány k vyúčtování do PPA. Databáze obsahuje údaje o spotřebě léčiv celé populace daného okresu.

Žádná z databází nezahrnovala informace o spotřebě kardiovaskulárních léčiv, která jsou dostupná v lékárnách bez lékařského předpisu. Žádná z databází nezahrnovala léky podané v nemocnicích v rámci hospitalizace. Žádná z databází rovněž neobsahovala individuální data pacientů.

Léčivé přípravky byly rozděleny podle účinné látky do skupin podle ATC klasifikace (ATC skupiny C01 – C10)⁶³. Pro přesnější hodnocení trendů ve spotřebě byly některé skupiny kardiovaskulárních léčiv rozděleny do několika podskupin dle nižších úrovní ATC klasifikace. Názvy jednotlivých skupin a podskupin léčiv pro tuto studii odpovídají názvům uvedeným v ATC klasifikaci.

Ve studii byly hodnoceny kardioglykosidy (C01A), antiarytmika (C01B), centrálně účinná antihypertenziva (C02A), alfa-blokátory (C02CA), vazodilatační antihypertenziva (C02D), diuretika s nízkým stropem (thiazidy s příbuzná diuretika, C03A, C03B), diuretika s vysokým stropem (kličková diuretika, C03C), kalium-šetřící diuretika (C03D), periferní vazodilatancia (C04), vazoprotektiva (C05), neselektivní beta-blokátory (C07AA), selektivní beta-blokátory (C07AB), alfa- a beta-blokátory (C07AG), nifedipin (C08CA05), ostatní dihydropyridiny (kromě nifedipinu, C08CA), verapamil a diltiazem (C08D), ACE inhibitory (C09A), blokátory AT₁ receptoru (C09C), statiny (C10AA), fibráty (C10AB), sekvestranty žlučových kyselin (C10AC) a deriváty kyseliny nikotinové (C10AD). Spotřeba kombinovaných přípravků byla započítána do odpovídající skupiny individuálních léčiv tvořících jednotlivé složky přípravku.

Spotřeba léčiv byla pro české okresy definována jako DDD/1000 pojištěnců VZP /den (DID) a pro okresy Walesu jako DDD/1000 obyvatel/den (DID).

Statistická analýza

Pro statistické výpočty jsme použili parametrický nepárový *t*-test, kterému předcházeli Levensův test rovnoměrnosti rozptylu. Normální rozdělení dat jsme předem ověřili

Kolmogorov-Smirnov testem. Statistické výpočty byly prováděny v programu SPSS for Windows 11.0.

Pro porovnání preskripce jednotlivých látek na začátku a na konci sledovaného období (I.97 a II.00) jsme použili metodiku DU 90% (Drug Utilisation 90%). Podle této metodiky jsme stanovili počet látek představujících 90% preskripce v určité skupině léčiv a v celé skupině sledovaných kardiovaskulárních léčiv.

3.2.3. VÝSLEDKY

3.2.3.1. Celková spotřeba kardiovaskulárních léčiv

Ve sledovaných okresech obou zemí se celková spotřeba vybraných kardiovaskulárních léčiv během sledovaného období výrazně zvýšila. V České republice však byla celková spotřeba sledovaných skupin léčiv významně vyšší jak na začátku (o 75,6%, $p = 0,003$), tak i na konci sledovaného období (o 69,2%, $p = 0,001$).

Spotřeba jednotlivých skupin léčiv se v českých a welšských okresech významně lišila. V České republice byla na začátku sledovaného období (I.97) významně vyšší spotřeba zejména kličkových diuretik, verapamilu a diltiazemu a fibrátů ($p < 0,001$).

Během sledovaného období se rozdíly ve spotřebě jednotlivých skupin kardiovaskulárních léčiv ve sledovaných okresech obou zemí ještě zvýraznily. Na konci sledovaného období (II.00) byly významné rozdíly ve všech skupinách diuretik, u vazoprotektiv, neselektivních beta-blokátorů, nifedipinu, blokátorů AT₁ receptorů, statinů a fibrátů i u celkové spotřeby antihyperlipidemik ($p < 0,001$) (*tabulka 3.2.-1.*).

Tabulka 3.2.-1. Spotřeba sledovaných skupin kardiovaskulárních léčiv (DID) ve vybraných okresech České republiky (ČR) a Velké Británie (VB) na začátku (I:97) a na konci (II:00) sledovaného období.

	I.97			II.00		
	ČR průměr (SD)	VB průměr (SD)	<i>p</i>	ČR průměr (SD)	VB průměr (SD)	<i>p</i>
kardioglykosidy	21,0 (5,1)	6,4 (0,5)	0,004	14,4 (2,4)	5,8 (0,3)	0,002
antiarytmika tř. I a III	3,8 (1,2)	1,7 (0,2)	0,021	4,7 (1,1)	1,9 (0,2)	0,006
C 01 kardiaka	24,8 (6,2)	8,0 (0,7)	0,006	19,1 (3,4)	7,7 (0,5)	0,002
centrálně účinná AHT	3,5 (1,6)	1,0 (0,2)	0,034	5,2 (1,6)	1,8 (0,5)	0,004
alfa-blokátory	0,9 (0,3)	1,3 (0,2)	0,069	1,8 (0,6)	1,3 (0,2)	0,211
vazodilatační AHT	0,4 (0,1)	0,6 (0,2)	0,282	0,0	0,4 (0,2)	NA
C02 ostatní antihypertenzíva	4,8 (1,9)	2,8 (0,5)	0,071	7,0 (1,3)	3,5 (0,6)	0,001
thiazidová a příbuzná diu.	76,0 (16,9)	38,6 (4,9)	0,003	107,9 (16,4)	40,8 (2,9)	< 0,001
kličková diuretika	17,7 (5,3)	42,1 (4,6)	< 0,001	20,3 (5,3)	43,0 (5,4)	< 0,001
K-šetřící diuretika	19,6 (5,0)	11,8 (1,8)	0,019	26,0 (4,6)	9,1 (2,4)	< 0,001
C03 diuretika	113,3 (25,9)	92,6 (6,9)	0,160	154,1 (24,1)	92,9 (7,2)	0,001
C04 periferní VSD	63,5 (26,9)	1,7 (0,5)	0,002	56,8 (24,9)	1,9 (0,4)	0,012
C05 vazoprotektiva	24,8 (4,8)	0,3 (0,1)	0,001	27,8 (5,1)	0,2 (0,1)	< 0,001
neselektivní beta-blok.	37,3 (10,4)	5,6 (0,9)	0,004	19,4 (3,9)	4,9 (0,3)	< 0,001
selektivní beta-blok.	32,5 (7,9)	24,8 (2,8)	0,105	55,2 (13,7)	29,4 (2,8)	0,006
alfa- a beta-blok.	0,05 (0,02)	0,2 (0,1)	0,031	0,5 (0,4)	0,3 (0,1)	0,162
C07 beta-blokátory	69,9 (17,6)	30,6 (3,3)	0,002	75,1 (17,2)	34,6 (3,1)	0,002
nifedipin	18,4 (4,7)	15,8 (1,2)	0,323	5,0 (2,0)	13,6 (1,5)	< 0,001
ostatní dihydropyridiny	12,1 (1,1)	7,7 (2,0)	0,005	13,9 (2,6)	9,2 (3,1)	0,046
verapamil a diltiazem	4,6 (1,6)	15,1 (2,4)	< 0,001	20,3 (3,9)	24,6 (2,9)	0,117
C08 blokátory Ca-kanálů	35,1 (4,5)	38,6 (4,1)	0,293	39,2 (3,7)	47,3 (4,8)	0,029
ACE inhibitory	34,6 (1,9)	34,3 (2,2)	0,863	74,0 (13,9)	56,3 (4,5)	0,042
antagonisté AT II	0,01 (0,01)	1,0 (0,5)	0,012	0,5 (0,3)	7,2 (0,6)	< 0,001
C09 léčiva ovl. RAS	34,6 (1,9)	35,3 (2,3)	0,636	74,4 (13,9)	63,4 (4,2)	0,168
statiny	2,4 (1,1)	6,2 (0,9)	0,001	9,3 (1,2)	34,4 (0,7)	< 0,001
fibráty	10,0 (1,4)	1,9 (0,2)	< 0,001	15,1 (1,4)	1,8 (0,5)	< 0,001
sekvestranty žluč. kys.	0,03 (0,03)	0,2 (0,1)	0,005	0,02 (0,01)	0,1 (0,02)	0,004
der. kys. nikotinové	0,02 (0,01)	0,03 (0,02)	0,485	0,0	0,03 (0,01)	NA
C10 antihyperlipidemika	12,5 (1,8)	8,3 (1,1)	0,004	24,5 (1,9)	36,3 (1,1)	< 0,001
Celkem	383,3 (77,7)	218,2 (13,6)	0,003	478,1 (78,2)	287,9 (19,1)	0,001

p statistická významnost

DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

SD směrodatná odchylka

Graf 3.2.-1. ukazuje dynamiku změn spotřeby sledovaných skupin kardiovaskulárních léčiv ve sledovaném období ve vztahu k začátku sledování.

K nejvýraznějšímu nárůstu spotřeby během sledovaného období došlo v obou zemích shodně ve skupině blokátorů AT₁ receptorů, nicméně podíl spotřeby těchto látek na celkové spotřebě byl minimální. I spotřeba kombinovaných alfa- a beta-blokátorů v České republice stoupla desetinásobně oproti začátku sledovaného období, nicméně spotřeba těchto látek byla i na konci sledovaného období pouze 0,5 DID. V grafu proto spotřeba těchto látek není uvedena.

Významný nárůst spotřeby jsme zaznamenali v českých okresech ve skupině verapamilu a diltiazemu a statinů. Ve welšských okresech se spotřeba statinů také zvyšovala nejvýrazněji ze všech sledovaných skupin léčiv. K výraznějšímu nárůstu spotřeby docházelo shodně také u ACE inhibitorů a selektivních beta-blokátorů.

Zcela opačný trend byl zaznamenán ve spotřebě fibrátů. Jejich průměrná spotřeba v českých okresech stále mírně stoupala, zatímco v okresech Walesu docházelo ke kontinuálnímu poklesu již tak nízké spotřeby této skupiny látek.

V českých okresech dále docházelo k výraznému poklesu spotřeby kardioglykosidů a neselektivních beta-blokátorů, jejichž spotřeba však byla po celé sledované období výrazně vyšší v ČR než ve Walesu.

V českých okresech došlo k vymizení užívání vazodilatačních antihypertenziv a výraznému snížení užívání nifedipinu a rozdíl od okresů Walesu. Tento trend nebyl v okresech Walesu pozorován.

Ve všech okresech došlo během sledovaného období k výraznému zvýšení celkové spotřeby vybraných kardiovaskulárních léčiv o 16,8% až 51,8% u českých okresů a o 27,7% až 39,7% u welšských okresů.

Charakteristickým rysem spotřeby léčiv v českých okresech, na rozdíl od welšských okresů, byla velmi vysoká variabilita v objemu spotřeby léčiv mezi okresy.

Na začátku sledovaného období (I.97) byla celková spotřeba kardiovaskulárních léčiv v Prostějově 515,6 DID, tedy o 88% vyšší než ve Vsetíně (273,3 DID). Na konci sledovaného období, tedy v II.00, v Prostějově spotřeba sledovaných kardiovaskulárních léčiv činila 631,7 DID, což bylo o 52,3% více než ve Vsetíně (414,8 DID).

Pozorovaná variabilita v objemu spotřeby kardiovaskulárních léčiv byla ve welšských okresech výrazně nižší. Na začátku období (I.97) byla nejvyšší spotřeba v okrese Torfaen (231,5 DID) a nejnižší v okrese Newport (193,8 DID). Na konci sledovaného období byla nejvyšší spotřeba v Blaenau (318,3 DID), zatímco nejnižší spotřeba byla v okrese Newport (263,2 DID), rozdíl tedy činil pouze 20,9%.

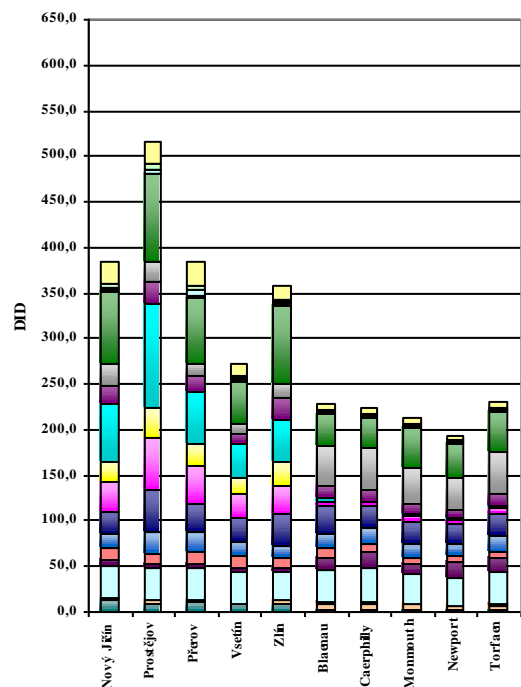
V *grafu 3.2.-2.* je výrazný zejména vysoký podíl periferních vazodilatancií a vazoprotektiv na celkové spotřebě těchto látek v českých okresech, která je v okresech Walesu minimální.

Zřetelný je také významný podíl kardioglykosidů, neselektivních beta-blokátorů a fibrátů na spotřebě v českých okresech a to jak na začátku tak i na konci období.

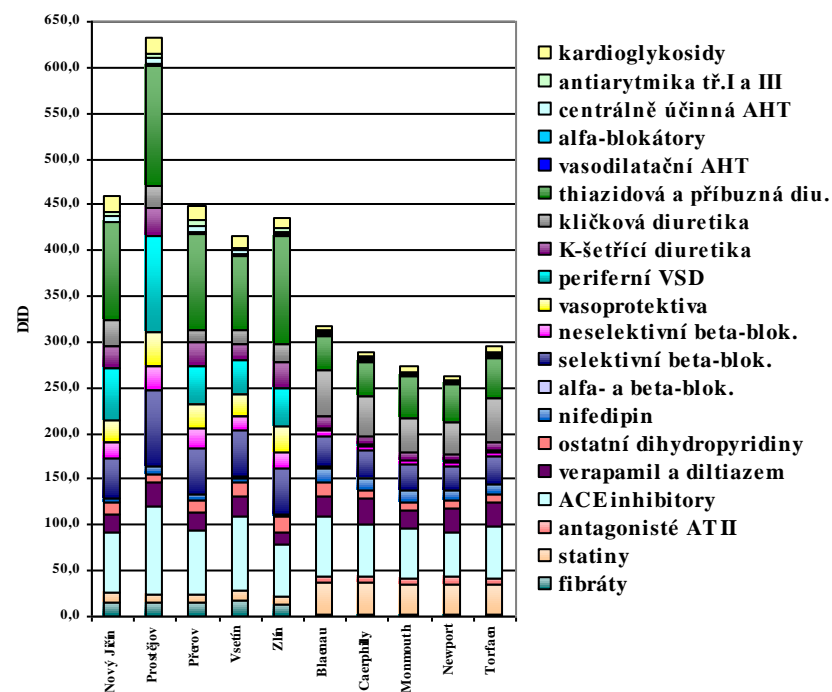
Naopak ve welšských okresech je zřejmý výrazně vyšší podíl kličkových diuretik a statinů, zejména na konci sledovaného období (II.00).

Graf 3.2.-2. Spotřeba jednotlivých skupin kardiovaskulárních léčiv ve sledovaných okresech České republiky a Velké Británie na začátku (I.97) a na konci sledovaného období (II.00).

I.9



II.



DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

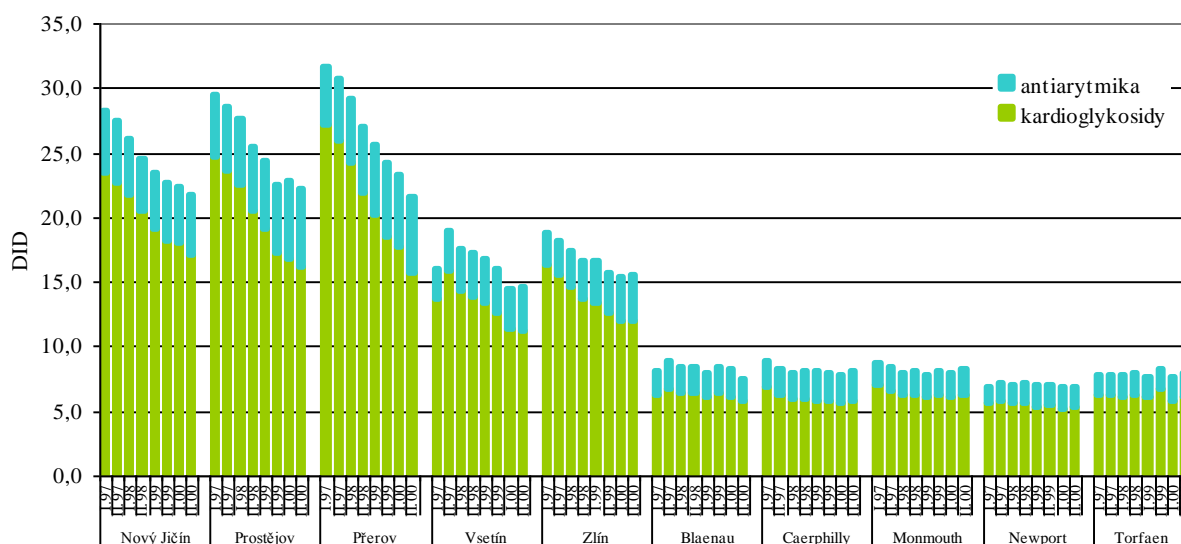
3.2.3.2. Spotřeba jednotlivých skupin kardiiovaskulárních léčiv

Kardiaka

Ve skupině kardiak (C01) byly pozorovány zejména významné rozdíly ve spotřebě kardioglykosidů, a to jak mezi českými a welšskými okresy tak i v rámci českých okresů.

Graf 3.2.-3. ukazuje, že spotřeba kardioglykosidů ve sledovaném období v českých okresech, které byly výhradně představovány digoxinem, byla přibližně trojnásobná ve srovnání s Gwentem, i když během sledovaného období zde došlo k výraznému snížení spotřeby těchto látek o 18% v okrese Vsetín a až o 42% v okrese Přerov ($p < 0,01$). Spotřeba kardioglykosidů ve welšských okresech byla ve sledovaném období velmi stabilní.

Graf 3.2.-3. Spotřeba kardioglykosidů (C01A) a antiarytmik (C01B) ve sledovaných okresech České republiky a Velké Británie v období 1997-2000.



DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

Tabulka 3.2.-2. ukazuje, že na začátku sledovaného období (I.97) představoval digoxin asi 85% celkového počtu DID ve skupině kardiak v českých okresech, ale v II.00 tento podíl poklesl přibližně na 75% v důsledku poklesu spotřeby digoxinu a mírného nárůstu spotřeby propafenonu a amiodaronu a představoval obdobný podíl preskripce v této skupině jako v okresech Walesu. V počtu DID tento pokles představuje průměrně 31,7%.

V českých okresech byl v celém období nejpoužívanějším antiarytmikem propafenon zatímco nejpoužívanějším antiarytmikem v Gwentu byl amiodaron.

Tabulka 3.2.-2. Spotřeba nejčastěji užívaných látek ve skupině kardiálních léčiv (C01), tvořících 90% preskripce v této skupině (DU 90%) na začátku (I.97) a na konci (II.00) sledovaného období v České republice (A) a ve Velké Británii (B).

A)	Nový Jičín			Prostějov			Přerov			Vsetín			Zlín		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I.97	digoxin	23,4	83,0	digoxin	24,7	84,0	digoxin	27,1	85,5	digoxin	13,7	85,9	digoxin	16,3	86,9
	propafenon	2,0	7,0	propafenon	2,2	7,4	propafenon	2,2	7,0	propafenon	1,1	6,7	propafenon	1,2	6,6
II.00	digoxin	17,0	78,3	digoxin	16,2	72,9	digoxin	15,7	73,1	digoxin	11,1	76,8	digoxin	11,9	77,2
	propafenon	2,1	9,9	propafenon	3,2	14,5	propafenon	3,3	15,3	propafenon	2,1	14,7	propafenon	2,4	15,4
	amiodaron	2,0	9,2	amiodaron	2,3	10,4	amiodaron	2,0	9,4	amiodaron	0,8	5,5	amiodaron	0,9	5,7

B)	Blaenau			Caerphilly			Monmouth			Newport			Torfaen		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I.97	digoxin	6,2	77,8	digoxin	6,8	76,9	digoxin	7,0	80,3	digoxin	5,5	80,7	digoxin	6,2	80,2
	amiodaron	1,4	17,8	amiodaron	1,6	17,7	amiodaron	1,3	15,2	amiodaron	1,0	15,4	amiodaron	1,2	15,3
II.00	digoxin	5,8	77,1	digoxin	5,8	71,8	digoxin	6,2	75,6	digoxin	5,3	76,8	digoxin	6,0	76,3
	amiodaron	1,3	17,7	amiodaron	1,8	23,1	amiodaron	1,5	18,0	amiodaron	1,2	17,3	amiodaron	1,4	17,7

Méně výrazně jsou označeny látky, které nepatří do DU 90%. DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

Ostatní antihypertenzíva

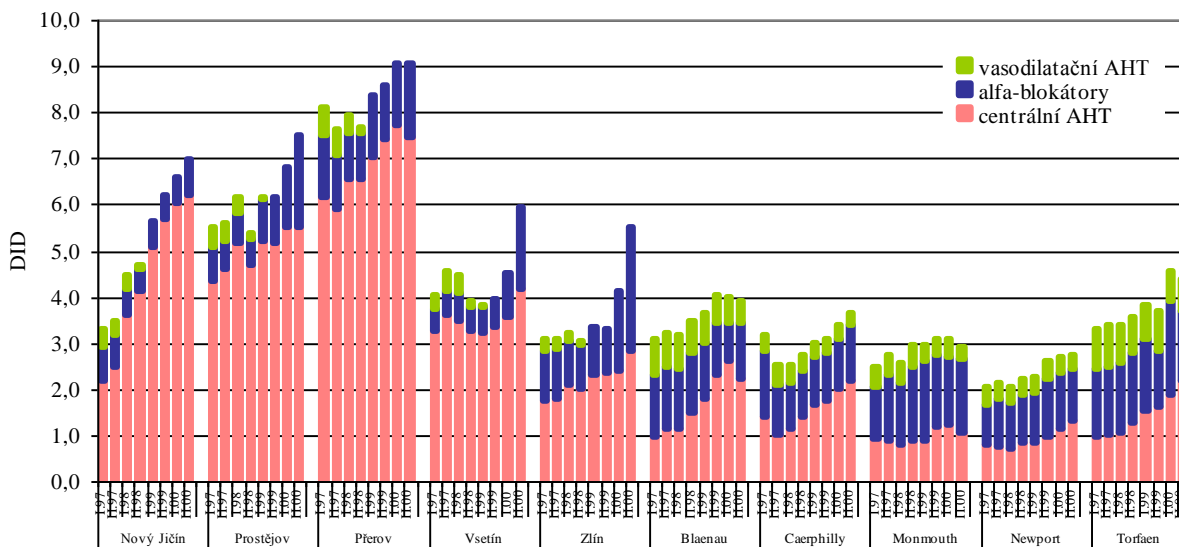
Ostatní antihypertenzíva (C02) představovala skupinu s velice nízkým podílem na celkové spotřebě sledovaných léčiv.

Nejvýznamnější skupinou byla centrální antihypertenzíva, jejichž spotřeba ve sledovaném období výrazně vzrostla (v českých okresech o 20,7% až o 187,6% a v okresech Walesu o 11,4% až 130,1%). Centrálně působící antihypertenzíva však byla v českých okresech na konci sledovaného období užívána častěji ve srovnání s Gwentem.

I když trendy ve spotřebě látek této skupiny byly v obou zemích obdobné, opět byla v českých okresech výrazná variabilita ve v objemu spotřeby těchto léčiv. Spotřeba na konci sledovaného období v okrese Přerov byla o 165,0% vyšší než ve Zlíně, kde byla spotřeba nejnižší (7,4 DID a 2,8 DID v Přerově a ve Zlíně).

Průměrná spotřeba alfa-blokátorů v českých okresech a okresech Gwentu se nelišila ($p > 0,05$). Vazodilatační antihypertenzíva v českých okresech na rozdíl od okresů welšských během sledovaného období z léčby vymizela (graf 3.2.-4.).

Graf 3.2.-4. Spotřeba centrálně účinných antihypertenziv (C02A), alfa-blokátorů (C02CA) a vazodilatačních antihypertenziv (C02D) ve sledovaných okresech České republiky a Velké Británie v období 1997-2000.



AHT antihypertenzíva, DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

Na začátku období byla nejředepisovanější látkou ze skupiny antihypertenziv methyldopa jak v českých tak i welšských okresech. V českých okresech tvořila 39,9% až 69,3% preskripce látek ve skupině a v okresech Walesu 26,1% až 37,3% preskripce.

Na konci sledovaného období však již byl nejpoužívanější látkou moxonidin v okrese Nový Jičín, Přerov a Vsetín a ve všech welšských okresech kromě Monmouth, kde byl nejpoužívanější terazosin.

V českých okresech byly ve sledovaném období stále předepisovány LP s obsahem reserpinu, jejichž podíl na spotřebě však klesl z 0,4-1,0 DID na 0,1-0,5 DID (*tabulka 3.2.-3.*). Ve sledovaných okresech Velké Británie byla spotřeba reserpinu nulová.

Tabulka 3.2.-3. Spotřeba nejčastěji užívaných látek ve skupině antihypertenziv (C02), tvořících 90% preskripce v této skupině (DU 90%) na začátku (I.97) a na konci (II.00) sledovaného období v České republice (A) a ve Velké Británii (B).

A)	Nový Jičín			Prostějov			Přerov			Vsetín			Zlín		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	methyldopa	1,3	39,9	methyldopa	3,3	59,9	methyldopa	5,6	69,3	methyldopa	2,4	59,9	methyldopa	1,3	42,0
	reserpin	0,6	19,6	reserpin	1,0	17,3	prazosin	1,2	14,4	prazosin	0,5	11,8	prazosin	1,1	34,9
	prazosin	0,6	18,6	prazosin	0,6	10,0	dihydralazin	0,5	5,6	reserpin	0,5	11,1	reserpin	0,4	12,9
	dihydralazin	0,3	8,7	dihydralazin	0,4	6,8	reserpin	0,4	4,7	clonidin	0,3	8,1	dihydralazin	0,1	4,8
	clonidin	0,2	5,6	urapidil	0,2	3,1	endralazin	0,2	2,3	dihydralazin	0,2	4,4	endralazin	0,1	4,1
II00	moxonidin	3,3	47,7	methyldopa	2,9	38,9	moxonidin	3,7	40,8	moxonidin	1,9	32,8	doxazosin	2,0	36,4
	rilménidin	2,0	28,5	moxonidin	1,6	21,2	methyldopa	3,2	35,8	methyldopa	1,4	23,1	moxonidin	1,3	23,2
	methyldopa	0,5	7,4	doxazosin	1,5	20,6	doxazosin	0,9	9,6	doxazosin	1,2	21,0	methyldopa	0,9	15,7
	doxazosin	0,5	6,8	reserpin	0,5	7,0	prazosin	0,7	8,0	prazosin	0,5	8,6	prazosin	0,7	12,6
	prazosin	0,3	4,5	prazosin	0,5	6,0	rilménidin	0,3	3,8	rilménidin	0,5	8,0	rilménidin	0,5	9,0

B)	Blaenau			Caerphilly			Monmouth			Newport			Torfaen		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	methyldopa	0,9	29,4	methyldopa	1,2	37,3	methyldopa	0,9	36,2	methyldopa	0,7	32,2	methyldopa	0,9	26,1
	terazosin	0,7	22,5	terazosin	0,7	22,8	terazosin	0,7	29,5	terazosin	0,5	23,0	hydralazin	0,8	25,8
	hydralazin	0,7	21,3	prazosin	0,5	15,4	hydralazin	0,4	16,9	hydralazin	0,4	17,9	terazosin	0,7	20,4
	prazosin	0,6	18,2	hydralazin	0,3	9,3	prazosin	0,2	9,5	prazosin	0,3	14,1	prazosin	0,6	18,0
	minoxidil	0,1	4,0	clonidin	0,2	6,1	indoramin	0,1	3,6	clonidin	0,1	5,0	doxazosin	0,1	3,9
II00	moxonidin	1,7	43,0	moxonidin	1,6	44,1	terazosin	0,8	28,9	moxonidin	0,9	31,5	moxonidin	1,7	38,5
	terazosin	0,7	19,1	methyldopa	0,5	13,1	moxonidin	0,5	17,9	terazosin	0,6	22,3	terazosin	0,8	17,5
	methyldopa	0,5	13,0	terazosin	0,5	13,0	prazosin	0,5	17,1	methyldopa	0,4	13,1	hydralazin	0,6	14,2
	hydralazin	0,3	8,7	prazosin	0,3	9,5	methyldopa	0,5	17,0	hydralazin	0,2	9,0	prazosin	0,5	11,8
	prazosin	0,3	6,4	doxazosin	0,3	7,9	hydralazin	0,3	9,2	doxazosin	0,2	8,8	methyldopa	0,5	10,4
	minoxidil	0,2	4,2	hydralazin	0,2	5,6	doxazosin	0,2	5,2	prazosin	0,2	7,3	doxazosin	0,2	5,0

Méně výrazně jsou označeny látky, které nepatří do DU 90%. DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/den.

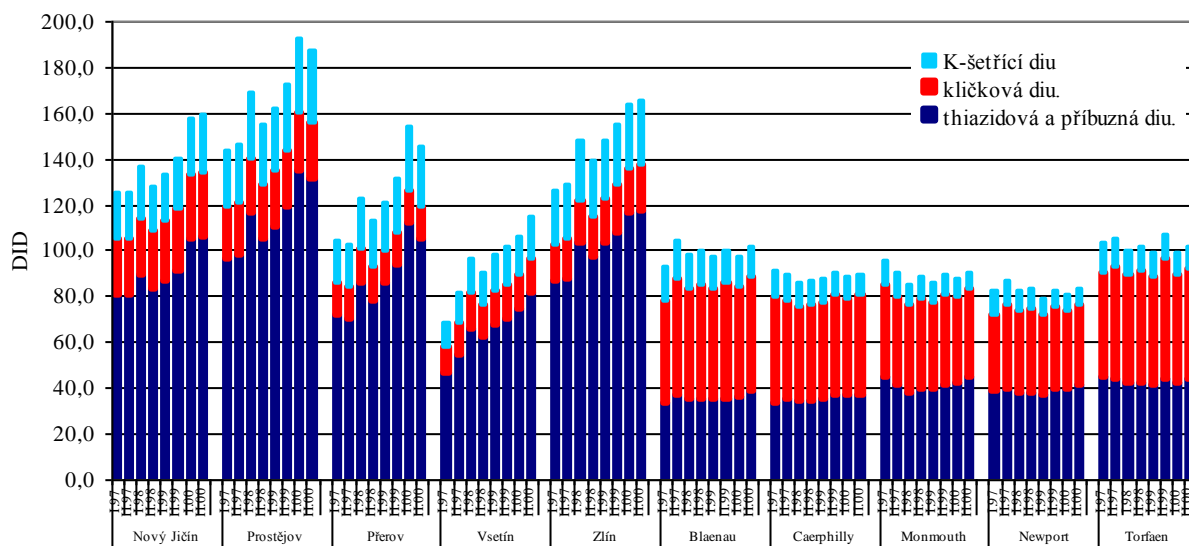
Diuretika

Skupina diuretik (C03) měla v obou zemích nejvyšší podíl na spotřebě sledovaných kardiovaskulárních léčiv. Graf 3.2.-5. ukazuje, že přestože na začátku sledovaného období se spotřeba diuretik mezi českými a welšskými okresy významně nelišila, došlo do konce sledovaného období v českých okresech k nárůstu spotřeby o 27,2% v okrese Nový Jičín až 68,3% v okrese Zlín, zatímco spotřeba ve Walesu byla stabilní.

V českých okresech představovala spotřeba kličkových diuretik na začátku období průměrně 15,6% z celkové spotřeby diuretik, zatímco v okresech Walesu tyto látky tvořily 45,4% podíl. Na konci období klesl jejich podíl v českých okresech na 13,1% a ve welšských okresech naopak jejich podíl ještě mírně vzrostl na 46,2%.

České okresy se opět výrazně lišily v objemu spotřeby diuretik celkově i v podskupinách.

Graf 3.2.-5. Spotřeba thiazidových a příbuzných diuretik (C03A, C03B), kličkových diuretik (C03C) a kalium-šetrných diuretik (C03D) ve sledovaných okresech České republiky a Velké Británie v období 1997-2000.



DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

V českých okresech byl v celém období nejužívanějším diuretikem hydrochlorothiazid. Jeho spotřeba se navíc během sledovaného období zvýšila průměrně o 30,2 DID (54,7%).

Ve Welšských okresech byl nejužívanějším thiazidem bendrofluazid, jehož spotřeba se zvýšila průměrně o 7,7 DID, zatímco spotřeba hydrochlorothiazidu v těchto okresech v daném období poklesla průměrně o 37,3%.

Celkově nejužívanějším diuretikem ve Walesu byl ovšem furosemid, jehož spotřeba byla ve sledovaném období velmi stabilní (*tabulka 3.2.-4.*).

Tabulka 3.2.-4. Spotřeba nejčastěji užívaných látek ve skupině diuretik (C03), tvořících 90% preskripce v této skupině (DU 90%) na začátku (I.97) a na konci (II.00) sledovaného období v České republice (A) a ve Velké Británii (B).

A)	Nový Jičín			Prostějov			Přerov			Vsetín			Zlín		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	HCHT	69,4	55,6	HCHT	77,5	54,0	HCHT	59,8	57,4	HCHT	31,1	45,8	HCHT	74,6	59,2
	furosemid	24,8	19,8	furosemid	22,7	15,8	amilorid	16,6	15,9	furosemid	11,3	16,6	amilorid	21,6	17,2
	amilorid	17,8	14,3	amilorid	20,7	14,4	furosemid	13,3	12,7	amilorid	8,8	13,0	furosemid	16,5	13,1
	chlortalidon	8,2	6,5	chlortalidon	15,0	10,5	chlortalidon	9,5	9,1	chlortalidon	8,5	12,5	chlortalidon	9,6	7,6
	spironolakton	2,5	2,0	spironolakton	4,0	2,8	spironolakton	2,3	2,2	metipamid	5,1	7,5	spironolakton	1,7	1,4
II00	HCHT	91,6	57,7	HCHT	113,1	60,4	HCHT	92,9	64,0	HCHT	63,1	55,3	HCHT	102,4	62,1
	furosemid	28,0	17,6	amilorid	27,0	14,4	amilorid	24,2	16,7	amilorid	15,8	13,8	amilorid	26,1	15,8
	amilorid	21,9	13,8	furosemid	24,2	12,9	furosemid	14,0	9,7	furosemid	15,1	13,2	furosemid	20,1	12,2
	chlortalidon	10,4	6,6	chlortalidon	13,1	7,0	chlortalidon	6,3	4,4	metipamid	8,0	7,0	chlortalidon	8,3	5,0
	spironolakton	3,3	2,0	spironolakton	5,2	2,8	indapamid	3,4	2,3	chlortalidon	7,3	6,4	indapamid	4,4	2,7

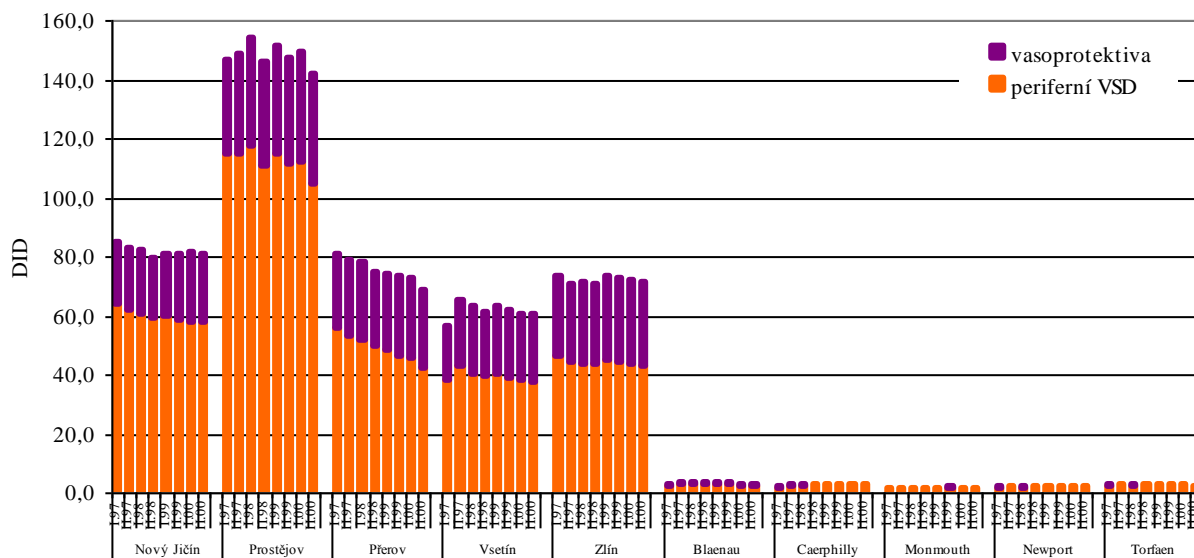
B)	Blaenau			Caerphilly			Monmouth			Newport			Torfaen		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	furosemid	39,7	43,0	furosemid	41,3	45,5	furosemid	36,8	38,8	furosemid	30,9	37,8	furosemid	41,4	40,1
	bendrofluazid	16,7	18,1	bendrofluazid	18,6	20,5	bendrofluazid	26,6	28,0	bendrofluazid	20,6	25,2	bendrofluazid	25,7	24,9
	amilorid	12,3	13,4	HCHT	10,1	11,2	HCHT	9,9	10,4	HCHT	11,4	13,9	HCHT	11,1	10,7
	HCHT	10,1	10,9	amilorid	9,0	9,9	amilorid	9,4	9,9	amilorid	7,9	9,7	amilorid	10,8	10,5
	bumetanid	4,2	4,5	bumetanid	4,9	5,4	chlortalidon	3,4	3,5	bumetanid	3,0	3,7	bumetanid	4,6	4,5
	chlortalidon	3,3	3,6	chlortalidon	2,4	2,6	bumetanid	3,3	3,5	chlortalidon	2,3	2,9	chlortalidon	3,0	2,9
II00	furosemid	46,5	45,8	furosemid	37,0	41,6	furosemid	35,7	39,6	furosemid	32,1	38,8	furosemid	44,4	44,0
	bendrofluazid	26,8	26,4	bendrofluazid	26,0	29,2	bendrofluazid	32,2	35,8	bendrofluazid	29,3	35,4	bendrofluazid	32,1	31,8
	amilorid	11,3	11,1	HCHT	7,1	8,0	amilorid	6,4	7,1	HCHT	6,5	7,9	amilorid	7,1	7,1
	HCHT	7,0	6,9	amilorid	6,9	7,7	HCHT	5,8	6,5	amilorid	5,1	6,2	HCHT	6,6	6,5
	bumetanid	3,1	3,0	bumetanid	6,2	6,9	chlortalidon	3,4	3,7	bumetanid	3,4	4,1	bumetanid	3,8	3,8

HCHT hydrochlorothiazid; Méně výrazně jsou označeny látky, které nepatří do DU 90%. DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

Periferní vazodilatancia a vazoprotektiva

Spotřeba periferních vazodilatancií a vazoprotektiv v českých okresech se mezi jednotlivými okresy výrazně lišila. Zejména spotřeba periferních vazodilatancií v Prostějově byla téměř dvojnásobná ve srovnání s ostatními českými okresy. Spotřeba těchto látek ve Walesu však byla minimální. (graf 3.2.-6.).

Graf 3.2.-6. Spotřeba periferních vazodilatancií (C04) a vazoprotektiv (C05) ve sledovaných okresech České republiky a Velké Británie v období 1997-2000.



VSD vazodilatancia

DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

Nejvíce předepisovaným periferním vazodilatanciem v českých okresech byl pentoxifylin a ethofylin. Významnou část spotřeby však tvořil také dihydroergocristin (tabulka 3.2-5.), který byl ještě v první polovině roku 1997 druhou nej předepisovanější látkou v této skupině. Nicméně jeho spotřeba klesla za 4 roky průměrně o 63,9%.

Skupinu vazoprotektiv (C05) představovaly přírodní a polosyntetické deriváty flavonoidů, kalcium dobesilát a tribenosid (do tabulky 3.-8. tyto látky nebyly zahrnuty).

Tabulka 3.2.-5. Spotřeba nejčastěji užívaných látek ve skupině periferních vazodilatancií (C04), tvořících 90% preskripce v této skupině (DU 90%) na začátku (I.97) a na konci (II.00) sledovaného období v České republice (A) a ve Velké Británii (B).

A)	Nový Jičín			Prostějov			Přerov			Vsetín			Zlín		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	ethofylin	20,0	31,4	ethofylin	62,2	54,4	pentoxifylin	20,2	36,5	pentoxifylin	12,3	32,6	pentoxifylin	17,8	38,6
	pentoxifylin	19,6	30,8	DHEC	23,0	20,1	DHEC	13,0	23,4	DHEC	8,8	23,2	DHEC	9,5	20,6
	DHEC	12,7	19,9	pentoxifylin	16,0	14,0	ethofylin	11,7	21,2	ERGGM	5,3	13,9	ethofylin	9,5	20,5
	XNTN	6,9	10,8	ERGGM	6,5	5,7	XNTN	3,8	6,9	ethofylin	4,6	12,2	ERGGM	4,5	9,8
	ERGGM	2,3	3,6	XNTN	5,0	4,4	ERGGM	3,6	6,5	naftidrofuryl	4,3	11,4	naftidrofuryl	3,0	6,6
II00	pentoxifylin	22,7	39,4	ethofylin	63,7	60,9	pentoxifylin	17,9	42,7	pentoxifylin	16,8	45,2	pentoxifylin	19,0	44,3
	ethofylin	13,9	24,1	pentoxifylin	16,7	15,9	ethofylin	7,9	18,9	naftidrofuryl	8,0	21,5	naftidrofuryl	8,9	20,7
	naftidrofuryl	10,3	17,8	DHEC	9,3	8,9	naftidrofuryl	7,7	18,3	ERGGM	3,8	10,3	ethofylin	7,4	17,3
	DHEC	4,1	7,2	naftidrofuryl	5,7	5,4	DHEC	4,3	10,3	DHEC	3,6	9,7	ERGGM	3,6	8,5
	XNTN	4,1	7,2	ERGGM	5,6	5,3	ERGGM	2,4	5,8	ethofylin	3,2	8,7	DHEC	3,2	7,4

B)	Blaenau			Caerphilly			Monmouth			Newport			Torfaen		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	INSN	0,7	29,4	nicorandil	0,5	34,5	INSN	0,4	39,1	naftidrofuryl	0,4	26,5	INSN	0,8	34,4
	pentoxifylin	0,6	26,6	pentoxifylin	0,4	26,1	pentoxifylin	0,3	26,1	nicorandil	0,4	23,8	naftidrofuryl	0,5	23,5
	naftidrofuryl	0,5	20,6	naftidrofuryl	0,4	24,6	naftidrofuryl	0,2	17,3	pentoxifylin	0,3	22,7	pentoxifylin	0,5	20,6
	nicorandil	0,4	18,1	INSN	0,2	11,0	nicorandil	0,1	10,6	INSN	0,3	19,3	nicorandil	0,3	13,8
II00	nicorandil	0,9	42,1	nicorandil	1,4	59,0	nicorandil	0,5	42,9	nicorandil	1,1	59,5	nicorandil	1,2	52,4
	naftidrofuryl	0,4	20,2	naftidrofuryl	0,5	21,7	INSN	0,2	20,7	naftidrofuryl	0,3	18,6	INSN	0,3	15,4
	pentoxifylin	0,4	18,6	pentoxifylin	0,3	10,5	naftidrofuryl	0,2	18,3	pentoxifylin	0,2	8,7	naftidrofuryl	0,3	14,8
	INSN	0,3	16,4	INSN	0,1	5,6	cinarizin	0,1	9,8	cinarizin	0,1	7,9	pentoxifylin	0,2	10,7

Méně výrazně jsou označeny látky, které nepatří do DU 90%. DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

DHEC dihydroergocristin, XNTN xantinolnikotinát, ERGM ergoloidmesilát, INSN inositolnikotinát

Beta-blokátory

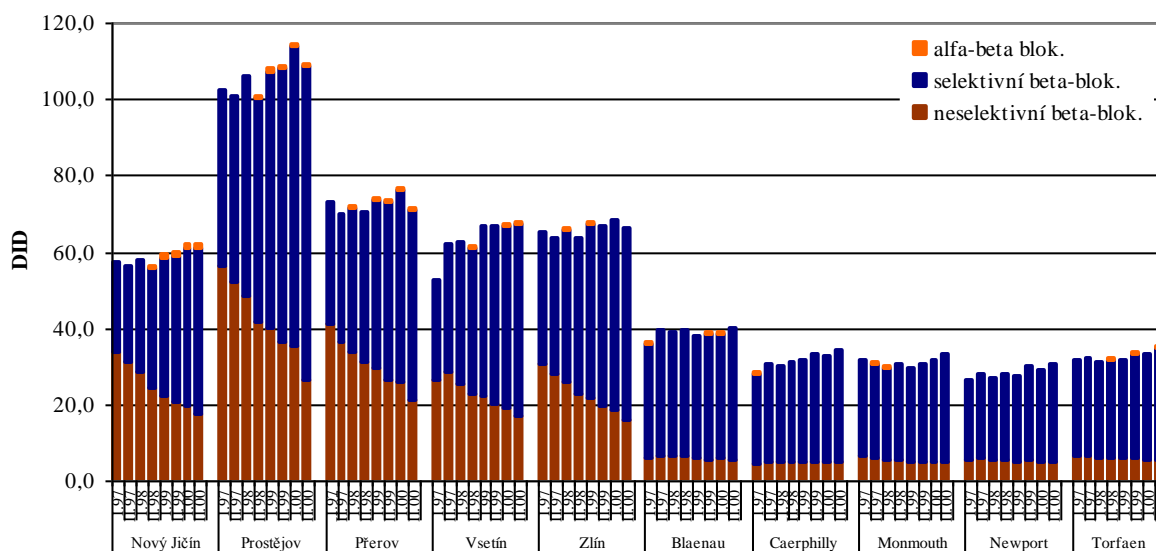
Průměrná celková spotřeba ve skupině beta-blokátorů (C07) byla v českých okresech významně vyšší než v okresech Walesu během celého sledovaného období ($p < 0,001$). V obou zemích však byly shodné trendy ke snížení užívání neselektivních beta-blokátorů a zvýšenému užívání selektivních beta-blokátorů a kombinovaných alfa- a beta-blokátorů.

Tyto trendy však byly mnohem výraznější v českých okresech, kde došlo ke snížení spotřeby neselektivních beta-blokátorů o 35,8% v okrese Vsetín a až o 52,8% v okrese Prostějov, zatímco ve welšských okresech maximálně o 22,1% v okrese Monmouth.

Naopak spotřeba selektivních beta-blokátorů se v českých okresech významně zvýšila a to o 45,5% až o 93,0% v okresech Zlín a Vsetín. V Gwentu byl nárůst jejich spotřeby mírnější a to o 12,8% až o 23,8% v Monmouth a Caerphilly.

Celková spotřeba beta-blokátorů v Prostějově na konci období převyšovala o 40% spotřebu v Přerově, okrese s druhou nejvyšší celkovou spotřebou beta-blokátorů, zatímco ve welšských okresech byl tento rozdíl pouze 14,6% (graf 3.2.-7.).

Graf 3.2.-7. Spotřeba neselektivních beta-blokátorů (C07AA), selektivních beta-blokátorů (C07AB) a alfa a beta-blokátorů (C07AG) ve sledovaných okresech České republiky a Velké Británie v období 1997-2000.



DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

V českých okresech byl během sledovaného období neselektivní metipranolol vystřídán kardioselektivním atenololem, případně betaxololem (Vsetín). Nejužívanější látky této skupiny představovaly v II.00 průměrně 30,5% celkové preskripce.

Nejpoužívanějším beta-blokátorem ve Walesu byl po celé období atenolol, který představoval přibližně 75% celkové preskripce ve skupině. (tabulka 3.2.-6.).

Tabulka 3.2.-6. Spotřeba nejčastěji užívaných látek ve skupině beta-blokátorů (C07), tvořících 90% preskripce v této skupině (DU 90%) na začátku (I.97) a na konci (II.00) sledovaného období v České republice (A) a ve Velké Británii (B).

A)	Nový Jičín			Prostějov			Přerov			Vsetín			Zlín		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I.97	metipranolol	25,8	45,1	metipranolol	54,4	53,3	metipranolol	33,0	45,2	metipranolol	20,5	39,2	metipranolol	26,3	40,4
	atenolol	11,9	20,8	atenolol	23,8	23,3	atenolol	14,1	19,3	atenolol	8,7	16,6	atenolol	18,5	28,5
	bopindolol	6,7	11,8	metoprolol	19,6	19,2	metoprolol	12,9	17,7	metoprolol	7,8	14,9	metoprolol	11,1	17,1
	metoprolol	5,6	9,9	betaxolol	2,0	2,0	bopindolol	7,3	10,0	betaxolol	5,7	10,8	betaxolol	3,8	5,9
	betaxolol	4,7	8,2	bopindolol	1,2	1,2	betaxolol	2,7	3,7	bopindolol	4,7	9,0	bopindolol	3,6	5,5
II.00	atenolol	22,7	36,7	atenolol	34,8	31,9	atenolol	17,4	24,4	betaxolol	15,1	22,2	atenolol	24,8	37,6
	metipranolol	10,3	16,7	metoprolol	27,9	25,6	metipranolol	14,4	20,3	atenolol	13,2	19,4	metoprolol	12,4	18,8
	betaxolol	9,0	14,6	metipranolol	24,5	22,5	metoprolol	13,2	18,6	metoprolol	12,3	18,2	metipranolol	11,5	17,4
	metoprolol	7,0	11,4	betaxolol	15,1	13,9	betaxolol	9,7	13,6	metipranolol	9,8	14,5	betaxolol	9,4	14,2
	bopindolol	4,6	7,5	acebutolol	4,2	3,9	acebutolol	8,3	11,6	acebutolol	8,0	11,9	bopindolol	3,5	5,2
	acebutolol	4,3	7,0	bopindolol	1,0	1,0	bopindolol	5,9	8,3	bopindolol	5,4	8,0	acebutolol	3,3	5,0

B)	Blaenau			Caerphilly			Monmouth			Newport			Torfaen		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I.97	atenolol	25,9	72,1	atenolol	20,9	74,5	atenolol	23,8	75,9	atenolol	18,8	71,2	atenolol	22,0	70,2
	propranolol	3,5	9,6	propranolol	1,5	5,4	propranolol	3,3	10,4	propranolol	2,4	9,1	propranolol	3,2	10,2
	celiprolol	1,7	4,6	oxprenolol	1,5	5,3	oxprenolol	1,8	5,7	oxprenolol	2,2	8,4	oxprenolol	2,1	6,8
	oxprenolol	1,2	3,5	bisoprolol	1,3	4,6	sotalol	1,1	3,4	bisoprolol	0,9	3,5	metoprolol	1,1	3,5
	bisoprolol	1,1	3,0	celiprolol	0,9	3,4	bisoprolol	0,4	1,2	metoprolol	0,5	2,0	celiprolol	0,9	3,0
II.00	atenolol	30,6	76,5	atenolol	25,3	73,7	atenolol	26,5	79,6	atenolol	23,1	75,8	atenolol	26,2	75,2
	propranolol	3,4	8,5	bisoprolol	2,5	7,4	propranolol	2,6	7,8	propranolol	2,1	6,9	propranolol	2,8	8,0
	celiprolol	1,4	3,6	propranolol	2,3	6,7	sotalol	1,2	3,7	bisoprolol	1,6	5,2	bisoprolol	1,3	3,7
	bisoprolol	1,4	3,5	oxprenolol	1,1	3,1	oxprenolol	1,0	2,9	oxprenolol	1,5	4,9	oxprenolol	1,3	3,7

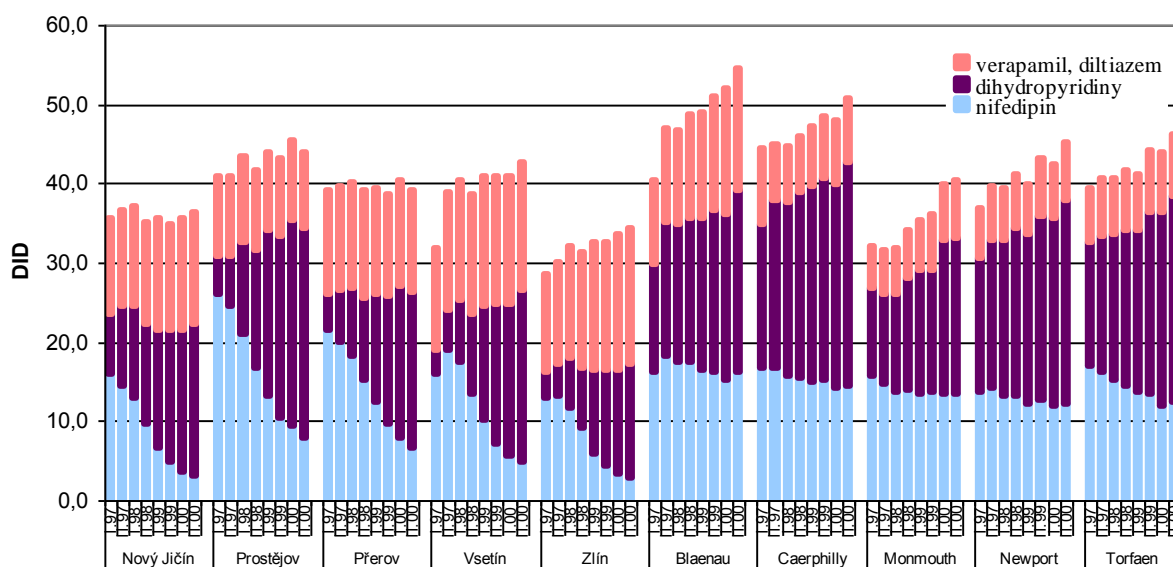
Méně výrazně jsou označeny látky, které nepatří do DU 90%. DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/den.

Blokátory kalciových kanálů

Celková spotřeba blokátorů kalciových kanálů (C08) se na začátku sledovaného období v českých a welšských okresech nelišila ($p > 0,05$). Na konci období (II.00) se však již celková spotřeba blokátorů kalciových kanálů v těchto okresech výrazně lišila zejména z důvodů celkového nárůstu spotřeby těchto látek ve welšských okresech, zatímco celková spotřeba ve většině českých okresů, kromě okresu Zlín, zůstala ve sledovaném období na stejné úrovni.

Výrazné rozdíly byly zjištěny ve spotřebě léčiv jednotlivých podskupin blokátorů kalciových kanálů. V českých okresech docházelo k relativně prudkému poklesu spotřeby nifedipinu a prudkému nárůstu spotřeby novějších dihydropyridinů. Výrazný nárůst spotřeby novějších dihydropyridinů byl zřejmý i ve welšských okresech, zatímco spotřeba nifedipinu zde klesala jen mírně (graf 3.2.-8.).

Graf 3.2.-8. Spotřeba nifedipinu (C08CA05), ostatních dihydropyridinů (C08CA) a verapamilu a diltiazemu (C08D) ve sledovaných okresech České republiky a Velké Británie v období 1997-2000.



DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

Na začátku sledovaného období (I.97) byl nejužívanější látkou v českých i ve velšských okresech nifedipin. Jeho spotřeba se v jednotlivých českých okresech významně lišila (tabulka 3.2-7.).

Na konci období byl nejužívanější látkou v českých okresech verapamil, který tvořil 18,9% - 28,2% objemu preskripce ve skupině.

Amlodipin byl na konci období nejředepisovanějším blokátorem kalciových kanálů ve Walesu a představoval zde přibližně 34,1-47,7% preskripce v této skupině.

Tabulka 3.2.-7. Spotřeba nejčastěji užívaných látek ve skupině blokátorů kalciových kanálů (C08), tvořících 90% preskripce v této skupině (DU 90%) na začátku (I.97) a na konci (II.00) sledovaného období v České republice (A) a ve Velké Británii (B).

A)	Nový Jičín			Prostějov			Přerov			Vsetín			Zlín		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	nifedipin	16,0	45,1	nifedipin	26,0	63,6	nifedipin	21,5	55,1	nifedipin	15,8	49,5	nifedipin	13,0	45,4
	verapamil	6,4	18,2	diltiazem	6,5	16,0	verapamil	6,7	17,0	verapamil	9,7	30,3	diltiazem	6,4	22,4
	diltiazem	5,5	15,5	verapamil	3,6	8,7	diltiazem	6,4	16,4	diltiazem	3,4	10,6	verapamil	6,1	21,4
	isradipin	4,8	13,7	felodipin	2,2	5,5	isradipin	2,3	5,8	isradipin	1,8	5,8	isradipin	1,7	5,8
II00	verapamil	8,2	22,4	isradipin	9,9	22,5	verapamil	7,4	18,9	verapamil	10,6	24,9	verapamil	9,7	28,2
	isradipin	8,1	22,4	nifedipin	7,8	17,7	nitrendipin	6,6	17,0	isradipin	8,6	20,2	diltiazem	7,3	21,3
	diltiazem	5,9	16,2	nitrendipin	7,8	17,6	nifedipin	6,6	16,9	nitrendipin	6,7	15,7	isradipin	5,0	14,5
	nitrendipin	4,2	11,7	diltiazem	6,1	13,9	isradipin	6,0	15,3	diltiazem	5,7	13,3	nitrendipin	4,1	11,9
	amlodipin	3,5	9,6	amlodipin	4,5	10,2	diltiazem	5,3	13,7	nifedipin	4,9	11,5	felodipin	2,7	8,0
	nifedipin	3,0	8,4	felodipin	4,2	9,6	amlodipin	5,0	12,7	amlodipin	4,3	10,0	nifedipin	2,7	8,0

B)	Blaenau			Caerphilly			Monmouth			Newport			Torfaen		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	nifedipin	16,2	40,1	nifedipin	16,7	37,7	nifedipin	15,5	48,5	nifedipin	13,6	37,0	nifedipin	16,8	42,7
	amlodipin	11,9	29,5	amlodipin	14,4	32,5	amlodipin	10,6	33,0	amlodipin	12,7	34,7	amlodipin	13,0	33,0
	diltiazem	5,6	13,9	diltiazem	5,9	13,3	diltiazem	3,2	9,9	diltiazem	3,3	8,9	diltiazem	3,8	9,7
	verapamil	5,0	12,3	verapamil	3,6	8,2	verapamil	2,1	6,5	lacidipine	3,0	8,2	verapamil	3,2	8,1
	lacidipine	0,9	2,3	felodipin	1,8	4,1	lacidipine	0,2	0,7	verapamil	2,9	7,8	felodipin	1,5	3,8
II00	amlodipin	18,5	34,1	amlodipin	21,7	42,8	amlodipin	16,2	40,3	amlodipin	19,9	44,2	amlodipin	21,9	47,4
	nifedipin	16,1	29,6	nifedipin	14,3	28,2	nifedipin	13,2	32,9	nifedipin	12,0	26,5	nifedipin	12,4	26,9
	diltiazem	10,5	19,3	diltiazem	5,4	10,7	diltiazem	5,3	13,3	diltiazem	4,8	10,7	diltiazem	5,4	11,7
	verapamil	4,8	8,8	felodipin	3,4	6,6	felodipin	2,8	6,9	lacidipin	2,8	6,1	felodipin	3,0	6,6
	lacidipin	1,7	3,1	verapamil	2,6	5,2	verapamil	1,8	4,6	felodipin	2,5	5,6	verapamil	2,5	5,4

Méně výrazně jsou označeny látky, které nepatří do DU 90%. DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/den.

Látky ovlivňující renin-angiotenzinový systém

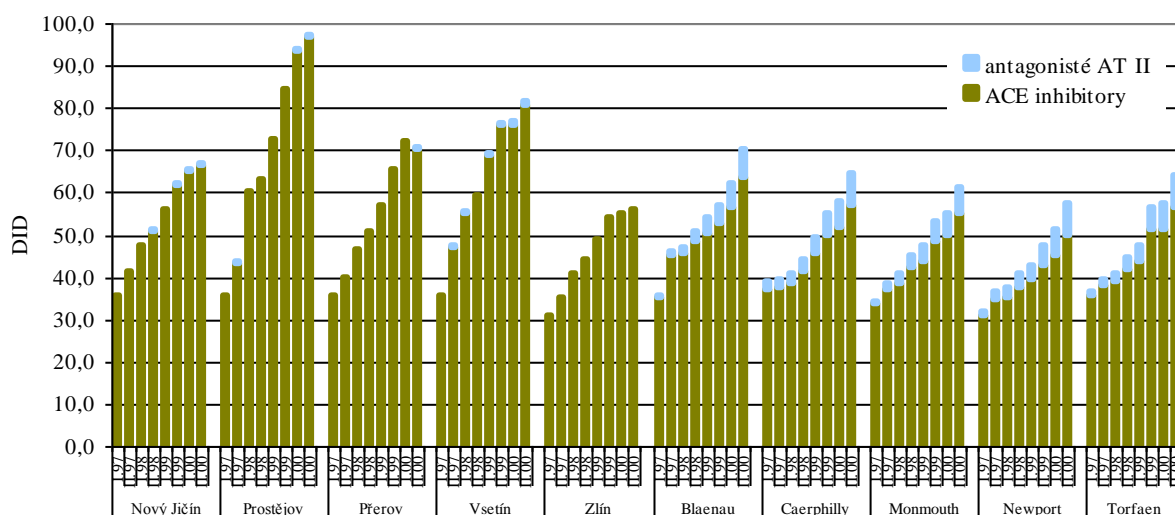
Průměrná celková spotřeba léčiv v této skupině (C09) se během sledovaného období mezi všemi sledovanými okresy významně nelišila (I.97: $p = 0,636$, II.00: $p = 0,168$).

Významně vyšší však byla spotřeba blokátorů AT₁ receptorů v okresech Walesu, zejména na konci období, i když představovala pouze minimální podíl z celkové spotřeby látek v této skupině (graf 3.2.-9.).

V Prostějově byla nejvyšší spotřeba i v této skupině léčiv, která byla o 20,1% a o 73,2% vyšší na konci období než spotřeba ve Vsetíně a Zlíně.

Z welšských okresů byla nejvyšší spotřeba v okrese Monmouth (63,7 DID), která se od ostatních okresů lišila pouze o 12% (Caerphilly: 6,8 DID) až o 28,8% (Newport: 14,1 DID).

Graf 3.2.-9. Spotřeba ACE inhibitorů (C09A) a antagonistů AT II (C09C) ve sledovaných okresech České republiky a Velké Británie v období 1997-2000.



DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

Během celého sledovaného období byl nejpredepisovanější látkou v českých okresech enalapril, zatímco ve Walesu to byl lisinopril (tabulka 3.2.-8.).

Tabulka 3.2.-8. Spotřeba nejčastěji užívaných látek ve skupině léčiv účinkujících na renin-angiotenzinový systém (C09), tvořících 90% preskripce v této skupině (DU 90%) na začátku (I.97) a na konci (II.00) sledovaného období v České republice (A) a ve Velké Británii (B).

A)	Nový Jičín			Prostějov			Přerov			Vsetín			Zlín		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	enalapril	25,0	70,3	enalapril	27,8	77,9	enalapril	21,5	60,8	enalapril	22,8	64,2	enalapril	23,2	75,5
	captopril	6,5	18,3	captopril	4,7	13,2	captopril	9,1	25,9	captopril	7,6	21,4	captopril	4,0	13,1
	trandolapril	3,2	9,0	trandolapril	1,4	3,8	trandolapril	2,1	5,8	trandolapril	2,9	8,3	perindopril	1,9	6,2
II00	enalapril	35,7	53,5	enalapril	62,0	64,0	enalapril	37,9	53,6	enalapril	41,9	51,4	enalapril	35,8	63,8
	trandolapril	9,5	14,2	ramipril	14,7	15,1	captopril	7,4	10,5	perindopril	14,0	17,2	perindopril	6,6	11,8
	perindopril	6,0	8,9	captopril	8,9	9,2	trandolapril	6,0	8,5	trandolapril	9,0	11,0	trandolapril	5,7	10,1
	cilazapril	4,8	7,2	trandolapril	3,9	4,0	ramipril	5,0	7,1	captopril	5,5	6,8	captopril	2,8	5,0
	captopril	3,8	5,6	perindopril	3,0	3,1	perindopril	4,4	6,3	cilazapril	4,3	5,3	ramipril	2,2	3,9
	ramipril	3,4	5,0	lisinopril	1,2	1,2	cilazapril	4,0	5,7	ramipril	2,7	3,3	fosinopril	1,0	1,9

B)	Blaenau			Caerphilly			Monmouth			Newport			Torfaen		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	lisinopril	16,4	46,1	enalapril	12,7	32,8	lisinopril	14,3	41,6	enalapril	9,0	28,2	lisinopril	12,8	35,3
	captopril	8,9	25,2	captopril	9,7	25,0	enalapril	9,9	28,8	lisinopril	8,3	26,3	captopril	9,3	25,6
	enalapril	4,4	12,4	lisinopril	9,0	23,3	captopril	6,8	19,7	captopril	6,5	20,5	enalapril	6,5	17,9
	fosinopril	1,7	4,7	losartan	1,7	4,5	perindopril	1,1	3,2	ramipril	3,0	9,5	ramipril	3,1	8,5
	ramipril	1,6	4,5	ramipril	1,6	4,2	losartan	0,8	2,3	fosinopril	1,8	5,7	fosinopril	1,6	4,5
	perindopril	1,5	4,1	fosinopril	1,5	3,9	fosinopril	0,7	2,0	perindopril	1,1	3,5	perindopril	1,0	2,9
II00	lisinopril	31,2	44,4	lisinopril	16,0	24,9	lisinopril	27,8	45,5	lisinopril	17,2	29,9	lisinopril	24,0	37,6
	ramipril	13,6	19,3	ramipril	13,8	21,4	enalapril	10,8	17,7	enalapril	10,6	18,5	ramipril	12,8	20,1
	captopril	7,3	10,4	enalapril	12,7	19,7	ramipril	6,1	9,9	ramipril	10,2	17,7	enalapril	6,5	10,2
	enalapril	4,8	6,9	perindopril	7,1	11,0	captopril	4,4	7,2	captopril	4,7	8,1	captopril	6,2	9,7
	losartan	3,1	4,5	captopril	4,4	6,9	losartan	4,3	7,0	losartan	4,2	7,4	losartan	4,2	6,6
	perindopril	2,6	3,7	losartan	3,4	5,3	perindopril	3,3	5,5	perindopril	3,0	5,2	perindopril	3,4	5,3
	fosinopril	2,5	3,6	irbesartan	1,8	2,8	valsartan	1,7	2,7	valsartan	2,2	3,8	valsartan	2,2	3,5

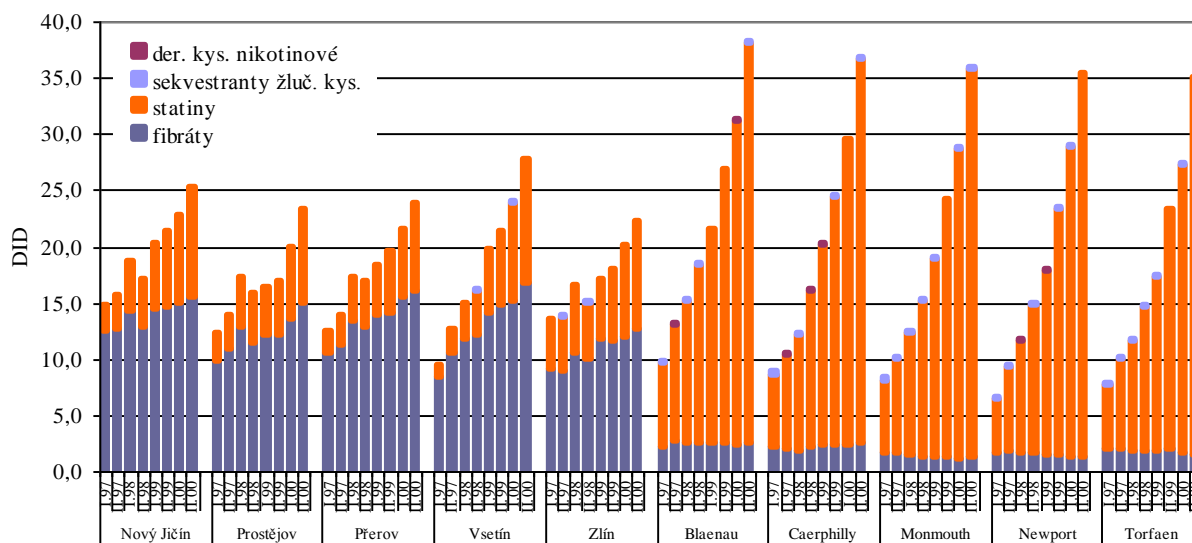
Méně výrazně jsou označeny látky, které nepatří do DU 90%. DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/den.

Antihyperlipidemika

Objem spotřeby antihyperlipidemik (C10) se mezi českými a welšskými okresy výrazně lišil a to zejména na konci sledovaného období. Během tohoto období došlo ve všech okresech k výraznému nárůstu spotřeby těchto látek, nicméně mnohem prudší nárůst, hlavně ve skupině statinů byl pozorován ve welšských okresech (graf 3.2.-10.).

Poměr velikosti spotřeby statinů a fibrátů měl v obou zemích naprosto odlišný charakter. Zatímco v českých okresech převažovala spotřeba fibrátů, která ve sledovaném období dále mírně vzrůstala, ve Walesu došlo ve stejném období k výraznému nárůstu spotřeby statinů, přičemž spotřeba fibrátů zůstala nadále nízká. Průměrná spotřeba statinů v českých okresech ještě na konci sledovaného období představovala pouze 38,1% z celkové preskripce antihyperlipidemik, zatímco v okresech Gwentu tvořila 94,8% spotřeby těchto látek.

Graf 3.2.-10. Spotřeba statinů (C10AA), fibrátů (C10AB), sekvestrantů žlučových kyselin (C10AC) a derivátů kyseliny nikotinové (C10ADB) ve sledovaných okresech České republiky a Velké Británie v období 1997-2000.



DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/ den.

V českých okresech byl po celou dobu nejpředepisovanějším antihyperlipidemikem fenofibrát, i když podíl jeho spotřeby z celkové preskripce antihyperlipidemik poklesl průměrně z 62,0-80,5% na 33,1-39,4% z důvodů nárůstu spotřeby statinů.

Ve Walesu byl nejpoužívanější látkou simvastatin, který byl do konce roku 2000 vystřídán atorvastatinem (tabulka 3.2.-9.).

Tabulka 3.2.-9. Spotřeba nejčastěji užívaných látek ve skupině antihyperlipidemik (C10), tvořících 90% preskripce v této skupině (DU 90%) na začátku (I.97) a na konci (II.00) sledovaného období v České republice (A) a ve Velké Británii (B).

A)	Nový Jičín			Prostějov			Přerov			Vsetín			Zlín		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	fenofibrát	11,1	75,1	fenofibrát	8,9	73,0	fenofibrát	8,9	71,3	fenofibrát	7,5	80,5	fenofibrát	8,4	62,0
	simvastatin	1,0	6,8	simvastatin	1,2	9,7	gemfibrozil	1,1	8,5	simvastatin	0,6	6,3	simvastatin	1,6	11,6
	eth.clofibrát	0,7	5,0	pravastatin	0,7	5,6	simvastatin	0,6	5,2	gemfibrozil	0,4	4,2	fluvastatin	1,2	8,9
	fluvastatin	0,6	4,0	gemfibrozil	0,6	5,2	eth.clofibrát	0,4	3,5	eth.clofibrát	0,3	3,1	lovastatin	1,0	7,0
	lovastatin	0,4	2,9	fluvastatin	0,4	3,3	pravastatin	0,4	3,5	fluvastatin	0,2	2,3	pravastatin	0,7	5,4
II00	fenofibrát	9,7	38,3	fenofibrát	9,1	39,4	fenofibrát	7,9	33,1	fenofibrát	10,4	37,4	fenofibrát	8,5	38,3
	ciprofibrát	5,5	21,6	ciprofibrát	5,4	23,1	ciprofibrát	7,1	29,9	ciprofibrát	5,9	21,3	lovastatin	4,1	18,6
	simvastatin	4,0	15,7	lovastatin	2,6	11,1	simvastatin	2,7	11,2	simvastatin	5,5	19,9	ciprofibrát	3,7	16,7
	lovastatin	2,1	8,2	simvastatin	2,5	10,7	lovastatin	2,2	9,3	lovastatin	2,6	9,2	simvastatin	2,7	12,3
	fluvastatin	1,5	6,0	pravastatin	1,1	4,6	pravastatin	1,5	6,2	atorvastatin	1,4	5,1	fluvastatin	1,0	4,4
	pravastatin	1,2	4,6	fluvastatin	1,0	4,5	atorvastatin	0,8	3,2	pravastatin	1,0	3,7	atorvastatin	0,9	4,1

B)	Blaenau			Caerphilly			Monmouth			Newport			Torfaen		
	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%	látky	DID	%
I97	simvastatin	5,7	58,3	simvastatin	4,8	54,7	simvastatin	5,3	63,3	simvastatin	3,7	55,4	simvastatin	4,4	56,1
	pravastatin	1,4	14,4	bezafibrát	1,5	16,9	bezafibrát	1,0	11,7	bezafibrát	0,9	14,3	bezafibrát	1,1	14,3
	ciprofibrát	1,0	10,4	pravastatin	1,1	13,0	pravastatin	0,8	9,1	pravastatin	0,7	10,3	pravastatin	0,9	11,7
	bezafibrát	0,8	8,4	ciprofibrát	0,4	4,8	ciprofibrát	0,4	4,9	ciprofibrát	0,5	7,8	ciprofibrát	0,6	7,1
	fenofibrát	0,2	2,5	fluvastatin	0,3	3,0	cholestyramin	0,3	3,6	fluvastatin	0,2	3,2	atorvastatin	0,3	3,3
II00	atorvastatin	15,4	40,2	atorvastatin	15,7	42,6	atorvastatin	15,3	42,6	atorvastatin	18,2	51,2	atorvastatin	17,3	49,3
	simvastatin	12,3	32,3	simvastatin	11,3	30,7	simvastatin	12,7	35,4	simvastatin	11,1	31,2	simvastatin	9,5	26,9
	pravastatin	5,7	15,0	pravastatin	5,3	14,3	pravastatin	4,9	13,7	pravastatin	3,2	9,1	pravastatin	4,4	12,6
	fluvastatin	1,2	3,1	fluvastatin	1,3	3,6	cerivastatin	0,9	2,5	fluvastatin	1,1	3,0	fluvastatin	1,7	4,8

Méně výrazně jsou označeny látky, které nepatří do DU 90%. DID počet definovaných denních dávek/1000 pojištěnců (ČR) nebo obyvatel (VB)/den.

3.2.3.3. Hodnocení podílu nejužívanějších léčiv

Stanovení počtu látek metodou DU 90 % neprokázalo významné rozdíly mezi českými a welšskými okresy ani na začátku sledovaného období (I.97: $p = 0,639$), ani na konci sledovaného období (II.00: $p = 0,061$).

Dále jsme proto stanovili průměrný podíl nejpředepisovanější látky v rámci skupiny a průměrný podíl 10 nejpředepisovanějších látek ze všech sledovaných léčiv v českých a welšských okresech na začátku a na konci sledovaného období (*tabulka 3.2.-10.*).

Průměrný podíl nejpředepisovanější látky v dané lékové skupině se v české republice významně snížil ($p < 0,001$), zatímco ve Walesu došlo k nevýraznému nárůstu ($p = 0,268$). Na konci sledovaného období byl tento podíl v českých okresech významně nižší než v okresech Walesu ($p = 0,001$).

Deset nejpředepisovanějších látek představovalo významně nižší podíl celkové preskripce v českých okresech ve srovnání s welšskými okresy, a to a začátku sledovaného období (I.97: $p = 0,031$), i na konci období (II.00: $p = 0,010$).

Tabulka 3.2.-10. Srovnání látek s nejvyšším podílem spotřeby ve vybraných okresech v České republice a ve Velké Británii na začátku (I.97) a na konci (II.00) sledovaného období.

	ČR			VB			ČR/VB I.97	ČR/VB II.00
	I.97	II.00	<i>p</i>	I.97	II.00	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
DU 90 %*	20,8 (2,3)	28,0 (3,0)	0,005	21,6 (2,3)	24,2 (1,7)	0,111	0,639	0,061
1. nejpředepis.†	63,4 (3,1)	50,1 (2,1)	< 0,001	54,8 (2,0)	56,2 (1,0)	0,268	0,002	< 0,001
10 nejpředepis.‡	67,0 (4,4)	61,8 (4,4)	0,136	73,3 (1,8)	69,8 (1,7)	0,021	0,031	0,010

* počet látek

† průměrný procentuální podíl nejpředepisovanější látky ve skupině

‡ procentuální podíl deseti nejpředepisovanějších léčiv ze všech sledovaných léčiv

Mezi látkami, které se v I.97 nacházely ve skupině deseti léčiv s nejvyšší spotřebou v českých okresech, ale ne ve Walesu, byl metipranolol, ethofylin, pentoxifylin, bioflavonoidy, dihydroergocristin a verapamil. Ve velšských okresech to naopak byl bendrofluazid, amlodipin, lisinopril a kaptopril (*tabulka 3.2.-11.*).

Tabulka 3.2.-11. Deset nejpředepisovanějších léčiv ze sledovaných skupin kardiovaskulárních na začátku sledovaného období (I.97) ve sledovaných okresech České republiky a Velké Británie.

	Nový Jičín	Prostějov	Přerov	Vsetín	Zlín
1.	HCHT	HCHT	HCHT	HCHT	HCHT
2.	metipranolol*	ethofylin*	metipranolol*	enalapril	metipranolol*
3.	enalapril	metipranolol*	digoxin	metipranolol*	bioflavonoidy*
4.	furosemid	bioflavonoidy*	bioflavonoidy*	bioflavonoidy*	enalapril
5.	digoxin	enalapril	nifedipin	nifedipin	amilorid
6.	ethofylin*	nifedipin	enalapril	digoxin	atenolol
7.	pentoxifylin*	digoxin	pentoxifylin*	pentoxifylin*	pentoxifylin*
8.	bioflavonoidy*	atenolol	amilorid	furosemid	furosemid
9.	amilorid	DHEC*	atenolol	verapamil*	digoxin
10.	nifedipin	furosemid	furosemid	amilorid	nifedipin
	Blaenau	Caerphilly	Monmouth	Newport	Torfaen
1.	furosemid	furosemid	furosemid	furosemid	furosemid
2.	atenolol	atenolol	bendrofluazid*	bendrofluazid*	bendrofluazid*
3.	bendrofluazid*	bendrofluazid*	atenolol	atenolol	atenolol
4.	lisinopril*	nifedipin	nifedipin	nifedipin	nifedipin
5.	nifedipin	amlodipin*	lisinopril*	amlodipin*	amlodipin*
6.	amilorid	enalapril	amlodipin*	HCHT	lisinopril*
7.	amlodipin*	HCHT	HCHT	enalapril	HCHT
8.	HCHT	captopril*	enalapril	lisinopril*	amilorid
9.	captopril*	lisinopril*	amilorid	amilorid	captopril*
10.	digoxin	amilorid	digoxin	captopril*	enalapril

* léčiva zastoupená pouze v českých okresech nebo pouze ve velšských okresech

Na konci sledovaného období bylo zastoupení prvních 10 látek dle spotřeby ještě odlišnější: pouze v českých okresech byl pentoxifylin, bioflavonoidy, digoxin, chlortalidon, ethofylin, metoprolol, metipranolol, betaxolol a perindopril. Naopak v Gwentu byl mezi deseti nejužívanějšími léčivými opěť bendrofluazid, lisinopril, amlodipin, ale i nifedipin, atorvastatin, simvastatin a ramipril (*tabulka 3.2.-12.*).

Tabulka 3.2.-12. Deset nejpředepisovanějších léčiv ze sledovaných skupin kardiovaskulárních léčiv na konci sledovaného období (II.00) ve sledovaných okresech České republiky (A) a Velké Británie (B).

	Nový Jičín	Prostějov	Přerov	Vsetín	Zlín
1.	HCHT	HCHT	HCHT	HCHT	HCHT
2.	enalapril	ethofylin*	enalapril	enalapril	enalapril
3.	furosemid	enalapril	amilorid	bioflavonoidy*	amilorid
4.	pentoxifylin*	atenolol	bioflavonoidy*	pentoxifylin*	atenolol
5.	atenolol	bioflavonoidy*	pentoxifylin*	amilorid	bioflavonoidy*
6.	amilorid	metoprolol*	atenolol	furosemid	furosemid
7.	bioflavonoidy*	amilorid	digoxin*	betaxolol*	pentoxifylin*
8.	digoxin*	metipranolol*	metipranolol*	perindopril*	metoprolol*
9.	ethofylin*	furosemid	furosemid	atenolol	digoxin*
10.	chlortalidon*	pentoxifylin*	metoprolol*	metoprolol*	metipranolol*
	Blaenau	Caerphilly	Monmouth	Newport	Torfaen
1.	furosemid	furosemid	furosemid	furosemid	furosemid
2.	lisinopril*	bendrofluazid*	bendrofluazid*	bendrofluazid*	bendrofluazid*
3.	atenolol	atenolol	lisinopril*	atenolol	atenolol
4.	bendrofluazid*	amlodipin*	atenolol	amlodipin*	lisinopril*
5.	amlodipin*	lisinopril*	amlodipin*	atorvastatin*	amlodipin*
6.	nifedipin*	atorvastatin*	atorvastatin*	lisinopril*	atorvastatin*
7.	atorvastatin*	nifedipin*	nifedipin*	nifedipin*	ramipril*
8.	ramipril*	ramipril*	simvastatin*	simvastatin*	nifedipin*
9.	simvastatin*	enalapril	enalapril	enalapril	simvastatin*
10.	amilorid	simvastatin*	amilorid	ramipril*	amilorid

* léčiva zastoupená pouze v českých okresech nebo pouze ve velšských okresech

3.2.4. DISKUSE

Výsledky ukazují trendy ve spotřebě kardiovaskulárních léčiv v letech 1997-2000 ve vybraných okresech České republiky a Velké Británie. Okresy severní a střední Moravy byly do studie vybrány, protože jsou obdobné sledovaným okresům ve Walesu, tedy jde o oblasti s výrazným podílem průmyslu a nadprůměrnou nezaměstnaností. Sousedící okresy byly vybrány proto, aby se omezil vliv faktorů jako je například rozdílná škola jednotlivých lékařů ovlivňující jejich preskripci.

Spotřeba léčiv v českých okresech byla v celém sledovaném období významně vyšší než v okresech Velké Británie. Ze studie také vyplývá, že změny ve spotřebě léčiv ve sledovaném období byly daleko dynamičtější v českých okresech ve srovnání s okresy welšskými.

Významnou charakteristikou spotřeby léčiv v České republice byl značný rozdíl v objemu spotřeby kardiovaskulárních léčiv mezi jednotlivými českými okresy, které jsou mnohem výraznější ve srovnání s rozdíly ve Walesu. Zjištění, že spotřeba sledovaných kardiovaskulárních léčiv se liší o více než 50%, je závažné a jeho příčiny by měly být objasněny. Tento rozdíl může být, alespoň částečně, způsoben přítomností relativně velkého nemocničního zařízení v Prostějově, které v ostatních okresech v takovém rozsahu neexistuje.

V jednotlivých okresech Walesu jsme nenalezli takto výrazné rozdíly. Předchozí analýza preskripčních dat na úrovni celého Walesu ukázala, že preskripce kardiovaskulárních léčiv v jednotlivých lokalitách odpovídá průměrné preskripci na celém území Walesu⁶⁴. Jednotný charakter preskripce ve sledovaných pěti lokalitách Gwentu významně ovlivňuje způsob regulace preskripce. Ve Velké Británii je preskripce financována pevným rozpočtem na lokální úrovni (Health Authority). Na národní i lokální úrovni existují *Formularies*, které určují preferované léčivo z hlediska poměru nákladů a účinku pro danou diagnózu. Praktičtí lékaři jsou navíc motivováni finančně k racionální preskripci a k preskripci generických léčiv, tím, že jim zůstává část ušetřených peněz k rozvoji vlastní praxe.

V České republice byla během sledovaného období zavedena regulace preskripce, a to pouze ze strany zdravotních pojišťoven, týkající se finančního objemu preskripce bez ohledu na to jaké LP a kolik jich bylo předepsáno.

Dalším faktorem, který spotřebu léčiv může významně ovlivnit je míra spoluúčasti pacienta na úhradě léčiv. Ve Velké Británii je stanoven poplatek za lékařský předpis přibližně 6 liber, přičemž existuje několik skupin obyvatel, kteří jsou od tohoto poplatku osvobozeni (např. vojáci, starší pacienti, těhotné ženy, pacienti s chronickými onemocněními).

V České republice je u všech registrovaných léčiv stanovena maximální úhrada a maximální cena LP, přičemž v každé skupině léčiv je i několik LP u kterých se tyto hodnoty rovnají. Za lékařský předpis však stanovena úhrada není. Pacient tak doplácí pouze rozdíl mezi úhradou a aktuální cenou LP, který se navíc v jednotlivých lékárnách výrazně liší a pro

pacienta je značně matoucí. Přesto je často podíl pacienta na úhradě nulový, což výrazně snižuje jeho zájem o spolurozhodování na výběru léčby z hlediska skutečného zdravotního prospěchu jemu předepsaných léčiv.

Spotřeba jednotlivých skupin léčiv

U všech českých okresů byla shodně nalezena vysoká spotřeba *digoxinu*, která až třikrát převyšovala jeho spotřebu v okresech Walesu. Podle odhadů Hradce⁴², byla v České republice spotřeba digoxinu až trojnásobně vyšší, než by odpovídalo prevalenci onemocnění, ke kterým je jeho použití indikováno. Ve Velké Británii je digoxin doporučován, stejně jako v České republice, pouze pro léčbu supraventrikulárních tachykardií a srdečního selhání s arytmiemi, případně pokud pacient se srdečním selháním zůstává symptomatický i při léčbě ACE inhibitory a diuretiky.

Během čtyř let sledování poklesla spotřeba digoxinu v českých okresech průměrně o více než 30%, což je příznivý trend.

Skupině *antihypertenziv* dominovaly centrálně účinné látky. Opět byly dramatické rozdíly ve spotřebě těchto látek v českých okresech. Tradiční spotřeba přípravků obsahujících reserpin během sledovaného období výrazně poklesla, nicméně v Prostějově ještě v roce 2000 tvořila 7% DID ve skupině. Ve Velké Británii se takovéto přípravky již prakticky vůbec nepoužívaly. V České republice se zřejmě uplatňovaly faktory nejen ekonomické (jedná se o levná léčiva), ale i tradiční rutinní předepisování těchto látek, které je však spojeno s řadou nežádoucích účinků.

K vysvětlení rozdílů v poměru spotřeby *thiazidových a kličkových diuretik* v českých a welšských okresech by byla nutná detailnější analýza s použitím individuálních dat pacientů. Nicméně jedním z možných příčin zjištěných rozdílů je, že předepisované dávky thiazidů používané v českých lokalitách byly vyšší než jejich DDD (25 mg u hydrochlorothiazidu), což znamená, že reálný počet pacientů užívajících thiazidy byl nižší než byl odhad z výpočtu DDD. Vskutku nejužívanější diuretický přípravek v České republice obsahoval 50 mg hydrochlorothiazidu a 5 mg amiloridu. V případě dlouhodobého užívání jedné tablety denně by to znamenalo, že reálný počet uživatelů thiazidových diuretik mohl být až o polovinu nižší než ukazuje výpočet DID.

V Gwentu byl nejpředepisovanějším thiazidem bendrofluazid (DDD 2,5 mg), který se nejčastěji vyskytuje v přípravcích obsahujících 2,5 mg, což je také dávka doporučovaná k dlouhodobé terapii hypertenze. Proto předpokládáme, že odhad počtu pacientů užívajících bendrofluazid lépe odpovídá skutečnosti než odhad počtu pacientů užívajících hydrochlorothiazid.

Odlišnost DDD od předepsané denní dávky je zásadním faktorem limitujícím interpretaci výsledků, protože metoda DDD pro takové rozdíly není citlivá.

Vysoká spotřeba thiazidových diuretik v našich okresech je příznivou skutečností, jelikož diuretika byla ve sledované době lékem volby v léčbě nekomplikované hypertenze a srdečního selhání a navíc jejich značnou výhodou byla jejich nízká cena.

Nejčastěji předepisované diuretikum v okresech Walesu obsahovalo 40 mg furosemidu, což odpovídalo DDD. Ve studii provedené u starších pacientů nad 65 let v roce 1997 v Itálii byla zjištěna téměř dvojnásobná preskripce kličkových diuretik ve srovnání s thiazidy. Dle této studie byla kličková diuretika předepisována častěji starším pacientům, pacientům se srdečním selháním, ICHS a vysokou hladinou kreatininu⁴⁶. Odlišná věková struktura pacientů jednotlivých regionů může tedy hrát ve sledování spotřeby léčiv významnou roli⁶⁵. Z našich dat není možno věkovou strukturu sledovat, nicméně nepředpokládáme, že by mohla tak výrazně ovlivnit odlišnosti ve spotřebě těchto dvou skupin diuretik. Je pouze možné se domnívat, že nízká spotřeba kličkových diuretik byla u českých pacientů se srdečním selháním nahrazena vyšší spotřebou digoxinu.

Zásadní rozdíly ve spotřebě léčiv kardiovaskulárního systému v naší studii byly ve skupinách *periferních vazodilatancií a vazoprotektiv*. Látkám těchto skupin je věnována pouze minimální pozornost v odborné literatuře a obecně jsou považovány za látky s neprokázaným účinkem⁶⁶. Ve Velké Británii byla tato léčiva indikována pouze pro symptomatické zlepšení intermitentní klaudikace a Raynaudova syndromu (naftidrofuryl). Z perorálních vazoprotektiv byl uváděn pouze jeden přípravek pro periferní vaskulární onemocnění obsahující rutosid, zároveň s upozorněním o nepotvrzené účinnosti. Také ve Finsku spotřeba periferních vazodilatancií v roce 2000 byla pouze minimální (pentoxifylin 0,95; ergoloid mesilat 0,7 DID)⁶⁷.

Přípravky s obsahem flavonoidů a pentoxifylinu v České republice představovaly jedny z nejpředepisovanějších kardiovaskulárních léčiv vůbec, což bylo jistě spojeno s obrovskými výdaji na jejich užívání, přestože poměr náklad/ účinek je u těchto LP velmi nejistý. Jejich užívání je spíše tradiční, než založeno na důkazech. Jejich časté předepisování především plyne z určitých terapeutických rozpaků lékařů, neboť na příslušné diagnózy nejsou jiné léky jejichž efekt by bylo prokazatelně vyšší. Jedná se často o LP předepisované pacientům vyšších věkových skupin s polymorfními obtížemi, mající často podklad v povšechné ateroskleróze.

Navíc fakt, že spotřeba periferních vazodilatancií se v jednotlivých českých okresech výrazně lišila, zdůrazňuje potřebu zásadní revize užívání těchto látek. V nedávné době na tento stav reagovala VZP snížením úhrad ze zdravotního pojištění u těchto látek, a tudíž zvýšení finanční spoluúčasti pacienta, což by mohlo vést k výraznému snížení jejich užívání. Nicméně, snížení spotřeby těchto látek by pak stále vycházelo ze striktních omezení financování této léčby, avšak nikoliv z racionálního postupu lékařů.

Spotřeba *beta-blokátorů* v českých okresech byla více než dvojnásobně vyšší než v okresech Walesu. Z hlediska množství dokladů o jejich terapeutické účinnosti je to

skutečnost pro české okresy jistě příznivá. Navíc zde docházelo ve sledovaném období k přechodu od tradičně vysokého užívání neselektivních beta-blokátorů (metipranolol) ke kardioselektivním látkám (atenolol, betaxolol). Zarážející je však opět zjištění, že mezi dvěma okresy s nejvyšší spotřebou beta-blokátorů (Prostějov a Přerov) byl více než 30% rozdíl v počtu spotřebovaných DID.

V českých ani velšských okresech nebyly *blokátory kalciových kanálů* dominantní skupinou léčiv, nicméně spotřeba nifedipinu zde byla poměrně vysoká. Již v roce 1995 byly publikovány výsledky studií upozorňující na zvýšené riziko kardiovaskulární mortality při užívání neretardovaných nebo nedostatečně retardovaných forem nifedipinu⁶⁸. V českých okresech však na rozdíl od okresů Walesu došlo k výraznému snížení spotřeby nifedipinu ve prospěch novějších dihydropyridinů s výhodnějšími farmakokinetickými parametry a lepším bezpečnostním profilem. Přes jejich nepochybný účinek na snížení tlaku krve a pozitivní vliv zejména na snížení výskytu cerebrovaskulárních příhod^{69,70} však ve sledovaném období neexistovaly studie, které by prokázaly výrazné výhody oproti klasickým látkám jako jsou beta-blokátory a diuretika^{71,72} v prevenci mortality v důsledku ICHS.

Spotřeba *ACE inhibitorů* zaznamenala v letech 1997-2000 dynamický růst ve všech sledovaných okresech. Toto je příznivá situace vzhledem k tomu, že ACE inhibitory mají relativně široké indikační použití a jsou doporučovány národními i mezinárodními kardiologickými společnostmi jako léky volby u hypertenzních pacientů s hypertrofií levé komory srdeční a diabetickou nefropatií a jsou lékem volby u pacientů po infarktu myokardu a se srdečním selháním. Proto i v následujících letech zřejmě můžeme očekávat pokračující nárůst jejich preskripce.

Během minulých 15 let velké studie ukázaly, že *statiny* jsou velmi efektivní ve snižování hladin LDL cholesterolu a ve snížení kardiovaskulární mortality u diabetických i nediabetických pacientů s kardiovaskulární chorobou^{73,74}.

Preskripční omezení platná pro statiny a jejich vysoká cena zřejmě způsobily pomalý nárůst jejich spotřeby v České republice, což zde navíc udržovalo dominantní postavení fibrátů v léčbě hyperlipidemií. Zrušení těchto omezení u simvastatinu a lovastatinu s platností od července 2001 však přineslo nárůst spotřeby statinů i v České republice (náklady na simvastatin vzrostly od roku 2002 do roku 2003 z 972 mil. Kč na 1149 mil. Kč). Důvodem vysokého nárůstu jeho spotřeby bylo patrně podávání hypolipidemik širšímu spektru pacientů (SÚKL). Také ve Finsku měla změna statutu pro úhradu statinů výrazný vliv na jejich spotřebu, která během jednoho roku vzrostla o 38%⁶⁷.

Několik studií s *fibráty* prokázalo, že jejich efekt na snížení kardiovaskulárních příhod je zřejmě dán spíše změnou lipidového profilu a stabilizací ateromového plátu než celkovým snížením cholesterolu^{75,76}. Ovšem účinek hypolipidemik na koronární a celkovou mortalitu byl zatím prokázán pouze u statinů. Vysoká spotřeba fibrátů v českých okresech byla tedy zřejmě daná tím, že se jednalo o jediná hypolipidemika, která mohli předepisovat praktičtí

lékaři. Důsledkem toho ovšem bylo, že byly předepisovány ve velkém množství léky, bez prokázané klinické účinnosti.

Pro *metodu DU 90%* jsme nepoužili léčebná doporučení, neboť ta byla pro Českou republiku vydána až na konci 90. let. Tuto metodu jsme použili pouze pro srovnání preskripce mezi geografickými oblastmi. Metoda DU 90% neprokázala významné rozdíly mezi jednotlivými okresy. Nicméně, následné zhodnocení podílu látek s nejvyšší spotřebou ve skupině a deseti nejpředepisovanějších léčiv ukázalo, že existují významné rozdíly mezi Českou republikou a Velkou Británií. Významně vyšší podíl nejpředepisovanějších léčiv na celkové preskripci pozorovaný ve Velšských okresech znamená, že je zde preskripce soustředěna na konkrétní látky, které by měly být ty s nejlepším poměrem nákladů a účinku.

Srovnání 10 nejpředepisovanějších látek ze sledovaných skupin kardiovaskulárních léčiv v českých okresech ukázalo, že ještě na konci sledovaného období minimálně tři z těchto látek (které nebyly uvedeny mezi látkami ve velšských okresech), patří mezi látky s neprokázanou účinností (pentoxyfilin, ethofylin, bioflavonoidy), nebo je pravděpodobně nadužívaná (digoxin) nebo zastaralá (metipranolol).

Vzhledem k tomu, že jde o látky, na které se ročně vynakládá značná část prostředků ze zdravotního pojištění, bez zajištění odpovídající terapeutické účinnosti, ve formě snížené morbidity a mortality, je nezbytné uvažovat o systémových opatřeních, která by tuto situaci mohly zvrátit.

Na základě výsledků této studie je možné se domnívat, že některá regulační opatření používaná ve Velké Británii, by mohla přispět k výrazné racionalizaci preskripce i v České republice.

Limity

VZP v jednotlivých okresech sice pokrývá pouze 63-91% populace, ale není zaměřena na žádnou specifickou skupinu obyvatelstva, proto data z VZP můžeme považovat za reprezentativní pro českou populaci.

Data z Walesu taktéž nezahrnují veškerou preskripci, ale pouze data z primární péče, tedy od praktických lékařů. Vzhledem k tomu, že preskripce praktických lékařů ve Velké Británii představuje 95% nákladů na všechny léčiva a zbylých 5% předepsaných odbornými lékaři v sekundární péči má zcela jiný charakter, nepředpokládáme, že by těchto 5% výrazně ovlivnilo velikost spotřeby sledovaných kardiovaskulárních léčiv ve velšských okresech.

Jsme přesvědčeni, že námi použitá metodika dosáhla cíle studie, tedy srovnat spotřebu léčiv ve dvou zemích. Použití DDD jako základní jednotky pro toto hodnocení nezahrnuje individuální rozdíly v dávkování. Definovaná denní dávka je však i přes určité limity jednotkou spotřeby léčiv, která umožňuje srovnání mezi různými zeměmi a časovými obdobími, bez ohledu na cenu nebo velikost balení.

Žádná z použitých databází neobsahovala všechna individuální data pacientů nutná k provedení standardizace spotřeby léčiv podle věku, pohlaví a individuálního stavu morbidity. Tyto údaje by umožnily detailnější analýzu nalezených rozdílů ve spotřebách léčiv.

3.2.5. ZÁVĚR

V této studii jsme sledovali spotřebu vybraných skupin kardiovaskulárních léčiv v několika okresech České republiky a Velké Británie v letech 1997 až 2000.

Celková spotřeba sledovaných léčiv byla v českých okresech výrazně vyšší než v okresech Velké Británie. V okresech Velké Británie byla vyšší spotřeba pouze u nifedipinu, blokátorů AT₁ receptorů a statinů.

Některá léčiva, která patřila mezi nejpředepisovanější léčiva v českých okresech, mají pouze velice limitovaná data o terapeutické účinnosti (venofarmaka, periferní vazodilatancia).

V České republice se v preskripci na rozdíl od Walesu stále ještě vyskytovala některá obsoletní léčiva, jako je reserpin a také vysoká spotřeba digoxinu. Jejich spotřeba ale výrazně klesala.

Mezi sledovanými okresy České republiky byly mnohem výraznější rozdíly v objemu spotřeby léčiv než mezi sledovanými okresy Walesu.

V obou zemích bylo možné shodně vysledovat jednotný trend zvýšené spotřeby léčiv novějších farmakoterapeutických skupin jako jsou blokátory kalciových kanálů, ACE inhibitory, statiny a kardioselektivní beta-blokátory.

4. SPOTŘEBA KARDIOVASKULÁRNÍCH LÉČIV, MORTALITA A SOCIOEKONOMICKÉ PARAMETRY: EKOLOGICKÁ STUDIE VE 20 OKRESECH ČESKÉ REPUBLIKY

4.1. TEORETICKÁ ČÁST

Úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění patří mezi ty příčiny úmrtí, které svojí výší reagují na charakter a průběh změn ve společnosti – změn nejen dynamických, ekonomických, odrážejících se např. v počtu špičkových lékařských technologií, ale i změn méně rychlých – sociálních, spojených s odlišováním a rozdělováním sociálního klimatu a životního stylu obyvatel⁵.

Podle odhadů různých autorů může zdravotní péče ovlivnit zdravotní stav asi z 10-15%^{77,9}. Vliv spotřeby zdravotní péče na celkový zdravotní stav obyvatel je omezený a obecně méně důležitý než vliv zdravého chování a životního stylu, socioekonomických faktorů a podmínek životního prostředí⁷⁷.

4.1.1. SOCIOEKONOMICKÁ DEPRIVACE

Sociální a ekonomická pozice obyvatel je významným faktorem, který ovlivňuje úroveň mortality. Socioekonomická (SE) situace na úrovni jednotlivce i celých společenských skupin (např. geografických nebo rodiny) je považována za jeden z nejsilnějších předpovědních faktorů kardiovaskulárního onemocnění a jeho rizikových faktorů^{78,79,80,81}. Studie prováděná v 11 zemích západní Evropy ukázala, že ve všech zemích bylo riziko morbidity a celkové mortality vyšší v hůře situovaných SE skupinách⁷⁷.

Charakter vztahu mezi SE stavem a kardiovaskulárními onemocněními není stálý a během doby se vyvíjí. Dostupné materiály ukazují, že kardiovaskulární onemocnění a jejich rizikové faktory byly původně častější v lépe situovaných SE skupinách (odtud „nemoc bohatých“), nicméně směr tohoto vztahu se postupně od poloviny minulého století ve vyspělých zemích otočil, takže dnes je zejména ICHS častější v nižších SE skupinách. Projevuje se tak zdánlivý paradox, a to, že kardiovaskulární onemocnění jsou častější v bohatších a vyspělých státech než ve státech rozvojových, avšak v těchto bohatších státech jsou nyní častější v hůře SE situovaných populacích⁸².

Vztah socioekonomické deprivace a mortality ve východní Evropě

Podobné údaje pro východní Evropu do konce 80. let neexistovaly. Od 90. let však zde byly tyto vztahy popsány v několika zemích^{83,84}. Vývoj situace byl v bývalých socialistických zemích jiný než v zemích západní Evropy. Před rokem 1990 zde byla značně homogenní distribuce příjmů a vzdělání nebylo hodnoceno vyšším platem nebo jinými materiálními výhodami⁷⁸. Většina studií z těchto zemí prokazuje výrazný nárůst rozdílů ve výskytu nejrizikovějších kardiovaskulárních faktorů v závislosti na vzdělání, což bylo důsledkem zlepšení zdravotního stavu mezi vzdělanějšími populacemi, spíše než v důsledku zhoršení stavu mezi méně vzdělanými⁸⁵. Také ve studii EUROASPIRE II prováděné u pacientů s ICHS v 15 zemích včetně České republiky bylo prokázáno, že pacienti s vyšším vzděláním měli nižší celkové koronární riziko, než ti s nižším vzděláním⁸⁶. Studie Bobáka a spol. založená na českém projektu MONICA, ve které byly hodnoceny údaje z roku 1992, prokázala výraznou závislost výskytu nefatálního infarktu myokardu na vzdělanosti⁸⁷. Významný vztah úrovně vzdělání a rozdílů v celkové a kardiovaskulární mortalitě byl zjištěn i ve studiích z Polska, Maďarska, Ruska, Estonska a Lotyšska⁸⁵.

Rozdíly ve zdravotním stavu podmíněné SE situací obyvatel ve státech východní Evropy byly mnohem silněji vztaženy na vzdělání a rodinný stav než na parametry ekonomické úrovně^{5,81}. Korelace kardiovaskulární mortality a morbidity s materiálními podmínkami, jako je vlastnictví automobilu či počet osob na místnost v bytě, byla v těchto studiích slabší.

S postupem času se v České republice začínají projevovat rozdíly v mortalitě i mezi ekonomickými skupinami výrazněji než v dobách řízené ekonomiky. Dzůrová a spol. analyzovala data v letech 1995/1996 a prokázala vztah mezi kardiovaskulární mortalitou a nezaměstnaností na úrovni okresů České republiky⁹.

4.1.2. UKAZATELE SOCIOEKONOMICKÉ DEPRIVACE

Typ zaměstnání a vzdělání

Takzvaný „Black Report“ vydaný ve Velké Británii uváděl, že rozdíly v materiálních podmínkách života mezi sociálními třídami jsou zodpovědné za rozdíly ve zdravotním stavu. V Anglii a Walesu mezi lety 1971-1981 došlo k významnému snížení mortality na ICHS. Nicméně po rozdělení populace na manuálně a nemanuálně pracující, bylo zjištěno, že ve skupině manuálně pracujících v tomto období došlo ke zvýšení úmrtnosti o 1%, zatímco ve skupině nemanuálně pracujících došlo k poklesu o 15%⁸².

Tito autoři citují také studii provedenou v USA, ve které byl pro charakterizaci SE skupin použit počet let vzdělání. Studie prokázala, že čím vyšší byl tento počet, tím prudší byl pokles mortality na koronární onemocnění v letech 1960-1984. Muži s méně než sedmi lety vzdělání, neměli téměř žádný pokles mortality v tomto období⁸².

Odlišná situace je v jižní Evropě, kde se úmrtnost na ICHS téměř nelišila mezi manuálně a nemanuálně pracujícími. Toto je zřejmě spojeno s celkově nižší mortalitou na ICHS v těchto zemích. Tradiční dieta s častou konzumací čerstvé zeleniny, ovoce, ryb a rostlinných olejů a mírná konzumace alkoholu zřejmě chrání zvláště hůře situované SE skupiny⁸⁸.

Rodinný stav

Rodinný stav je dalším faktorem, který významně ovlivňuje kardiovaskulární mortalitu. Ze studií vyplývá, že svobodní sociálně izolovaní muži a ovdovělé ženy mají obzvláště zvýšené riziko fatální kardiovaskulární příhody⁸⁹. Ve studii Bruthanse byla kardiovaskulární mortalita v České republice významně vyšší u rozvedených a svobodných osob⁵.

Rozdíly závislé na rodinném poměru jsou prokazatelné již na úrovni rizikových faktorů ICHS. V australské studii na populaci starší 65 let měli svobodní muži nejnižší hladiny HDL cholesterolu a nejvyšší průměrné hladiny systolického tlaku krve⁹⁰.

Vyšší úmrtnost svobodných a rozvedených osob na nemoci oběhové soustavy lze do určité míry vysvětlit odlišnějším způsobem života s vyšší mírou rizikových faktorů jako jsou nevhodná životospráva, osamělost při řešení a vyrovnávání se se stresovými situacemi a nedostatek citových vazeb⁵. Rozdíly v dietě mezi ženatými a svobodnými muži mohou být v důsledku přejímání stravovacích návyků ženatých mužů od svých žen, neboť ženy konzumují více nenasycených mastných kyselin, vlákniny a antioxidantů vitamínů.

Dostupnost zdravotní péče

Dostupnost zdravotní péče může alespoň částečně vysvětlovat geografické rozdíly v kardiovaskulární mortalitě^{91,92}. Právě zlepšení péče o pacienty s akutním IM mohlo vést k nižší fatalitě po roce 1989 v České republice⁵. Hustota sítě ambulantních lékařů a dostupnost rychlé zdravotní péče v jednotlivých lokalitách pak mohou ovlivnit jak mortalitu na akutní příhody tak pravidelnou preventivní péči.

Na sociálním gradientu v mortalitě se zřejmě podílí i jiné faktory, mezi které patří SE situace v prvních letech života, která ovlivňuje rizika onemocnění ve středním věku a psychosociální faktory⁷⁹.

4.1.2.1. Vztah mezi jednotlivými socioekonomickými ukazateli

Různí autoři zjišťují, který z faktorů určujících SE stav jedince či skupiny je nejdůležitější pro SE gradient v kardiovaskulární mortalitě a jejích rizikových faktorech. Faktory SE situace spolu úzce souvisejí: vzdělanější lidé mají vyšší příjmy a žijí v lepších materiálních podmínkách, a je těžké určit jejich individuální význam v ovlivnění

kardiovaskulární mortality⁸⁵. V různých studiích je zdůrazňován význam jak materiálních podmínek (finanční dostupnost zdravé stravy) tak i vzdělání (schopnost provádět informovaný výběr) pro ovlivnění zdravého chování a životosprávy.

Při hodnocení vlivu SE faktorů na mortalitu je třeba také rozlišovat mezi absolutní chudobou a nerovností SE situace. Při porovnávání mortality ve vyspělých zemích jsou rozdíly v kardiovaskulární mortalitě dány mírou existujících rozdílů v SE postavení jedinců v těchto zemích. Předpokládá se, že ve společnostech, ve kterých byly zajištěny základní materiální potřeby, jsou významným faktorem mortality psychosociální aspekty SE deprivace, které jsou pravděpodobně důležitější pro zdraví než čistě materiální faktory⁸¹. Psychosociální aspekty pak mohou zahrnovat pocit kontroly nad životem a prací, pozice v sociální hierarchii, přístup k informacím o zdravém stylu a silnější vztah ke kontrole vlastního chování spojeného se zdravím⁹³.

Vliv SE deprivace na mortalitu je opakovaně prokazován nezávisle na tom, zda je jako kritérium použito vzdělání, příjem nebo zaměstnání. V různých studiích se používají i další měřítka SE stavu, která jsou založena na vlastnictví automobilu, charakteristiky místa bydliště, či počtu osob na místnost v bytu (overcrowding)⁸².

4.1.2.2. Kombinované ukazatele socioekonomické deprivace

Pro charakteristiku SE pozice obyvatel a geografických území jsou v některých studiích používány také kombinované SE charakteristiky jako např. Jarmanův index, Carstairsův index a Townsendův index, které zahrnují najednou několik individuálních ukazatelů SE stavu (*tabulka 4.1.-1.*)⁹⁴. Tyto indexy jsou však některými autory kritizovány. Důvodů může být několik: například původní záměr Jarmanova indexu bylo měřit obecné vytížení praktických lékařů a nikoliv přímo SE deprivaci obyvatel dané oblasti. Socioekonomická deprivace je jen jeden faktor ovlivňující vytížení lékařů, a proto vztah mezi deprivací a Jarmanovým indexem je slabý. Jedna ze složek tohoto indexu, nezaměstnanost, se zdá být lepším ukazatelem než samotný Jarmanův index⁸⁰. Townsendův index zahrnuje jako jednu ze svých komponent vlastnictví automobilu, které bylo v dobách jeho vzniku známkou dobré SE pozice, nicméně dnes je výpovědní hodnota této charakteristiky již mnohem slabší.

Tabulka 4.1.-1. Jednotlivé komponenty kombinovaných charakteristik socioekonomického stavu⁹⁴.

	Jarmanův Index	Carstairsův Index	Townsendův Index
Nezaměstnanost	+	+	+
Nevlastnictví automobilu	-	+	+
Přelidnění bytu	+	+	+
Sociální třídy IV a V*	-	+	-
Pronajatý dům**	-	-	+
Bez vzdělání	+	-	-
Osamělý důchodce	+	-	-
Děti mladší než 5 let	+	-	-
Jeden rodič	+	-	-
Územní mobilita	+	-	-
Etnická menšina	+	-	-

* Sociální třídy IV a V – částečně kvalifikovaní a nekvalifikovaní manuálně pracující

** Pronajatý dům (Housing tenure) - % domácností neobývaných jejich majitelem.

4.1.2.3. Význam hodnocení socioekonomických ukazatelů

Rozdíly v mortalitě a morbiditě na určité onemocnění v různých SE skupinách poskytují možnost zkoumání etiologie těchto onemocnění⁸². Ve studii Whitehall byla vyšší kardiovaskulární mortalita u manuálně pracujících částečně vysvětlena vyšším výskytem rizikových faktorů jako je kouření, fyzická aktivita ve volném čase, BMI a výše tlaku krve než u nemanuálně pracujících. Zajímavé však je, že v této studii nebyly zjištěny rozdíly v hodnotách cholesterolu mezi jednotlivými skupinami, přestože se jedná o významný rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. Bylo zjištěno, že existuje významná závislost mortality na typu zaměstnání (manuální, nemanuální) u nemocí, které se nevztahují k tomuto rizikovému faktoru⁹⁵. Také ve studii provedené v 11 státech západní Evropy byla nižší mortalita na devět základních typů onemocnění u lépe hodnocených zaměstnání nezávislá na typu choroby a jejich rizikových faktorech⁷⁹.

Hodnocení míry, do jaké jsou rozdíly v mortalitě na malých územích vztaheny k SE faktorům je jednou z cest, jak porozumět příčinám vysoké kardiovaskulární mortality⁹⁴ a identifikovat skupiny populace s nejvyšším rizikem⁸². Například snížení kuřáctví může mít mnohem větší efekt na zdravotní rozdíly (výskyt karcinomu plic) v Anglii a Walesu než ve Švédsku a Francii, kde je SE gradient v kuřáctví minimální⁷⁹. Tyto vztahy pak musejí být brány v úvahu i v klinické praxi a při výběru způsobu intervence ve prospěch zlepšení zdravotní situace ve znevýhodněných skupinách obyvatel. Aktivity pro zlepšení zdravotní situace tedy musejí brát v úvahu sociální variabilitu ve výskytu chorob ze dvou důvodů: 1. umožní účinné zacílení aktivit na skupiny ve zvýšeném riziku a 2. znalost příčin těchto rozdílů umožní nalézt účinné cesty, jak jim předcházet.

4.1.3. SOCIOEKONOMICKÉ PARAMETRY A SPOTŘEBA LÉČIV

Klinické studie většinou nehodnotí terapeutickou účinnost rutinní farmakoterapie v obecné populaci. Přesná diagnóza, dávka, compliance, absence komorbidit a lékových interakcí u zařazených pacientů jsou většinou v klinických studiích dobře zajištěny, ale jakmile je lék uveden na trh, situace se změní. V běžné terapii je mnoho léků předepisováno pacientům s komorbiditami a pacientům užívajícím jiné léky, noncompliantním pacientům a také nepřesně diagnostikovaným pacientům. Důsledkem je rozdíl mezi účinností, kterou měl lék v klinické studii a jeho terapeutickou účinností, tedy vlastním dopadem na zdraví v běžné terapii. Pozorovaný rozdíl blízce souvisí s racionálním používáním tohoto léku, které se liší v různých populacích, u různých lékařů a typů léčiv⁹⁶.

Rozdíly ve spotřebě léčiv na úrovni jednotlivých geografických celků (např. okresů) by měly odpovídat rozdílům v mortalitě a morbiditě v těchto oblastech na choroby, pro které jsou daná léčiva určena. V oblastech s vysokou mortalitou a morbiditou je vyšší potřeba léčby a proto i spotřeba jednotlivých lékových skupin by měla být zvýšená. Bylo opakovaně prokázáno, že sociální a materiální deprivace obyvatel, která způsobuje zvýšenou morbiditu, ovlivňuje také preskripci a spotřebu léčiv^{97,98,99}.

Henrickson a spol. zjistili významnou závislost mezi celkovou morbiditou a SE situací u neuropsychotropních léčiv, zejména antidepresiv a anxiolytik-hypnotik. Spotřeba těchto léčiv byla vyšší u osob s horším SE stavem, sociálními přídatky, příslušností k etnické menšině a morbiditou. Naopak čím vyšší byla zaměstnanost a příjmy sledovaných osob, tím nižší byla u nich spotřeba těchto látek. Tyto výsledky jsou ve shodě s dalšími studiemi, ve kterých byla spotřeba benzodiazepinů zvýšená u osob z nižších SE skupin¹⁰⁰ a v nejméně vzdělané populaci¹⁰¹.

Mnoho studií však naopak poukazuje na skutečnost, že v oblastech s horším SE postavením obyvatelstva a tedy i s vyšší morbiditou a mortalitou je spotřeba některých skupin léčiv významně nižší než v oblastech s lepší SE situací.

Například spotřeba antibiotik byla vyšší u mužů v lepší SE situaci a dále u dětí, kde byla závislá na SE situaci jejich rodičů. Okresy s vysokými příjmy na rodinu a vysokou zaměstnaností vykazovaly vyšší spotřebu antibiotik ve srovnání s okresy s vysokým podílem pracujících v dělnické profesi, přistěhovalců a příjemců sociálních dávek. Spotřeba makrolidů ve vztahu k ostatním antibiotikům byla nejvyšší v oblastech s nejlépe situovaným obyvatelstvem. Naopak, ale spotřeba penicilinu V ve vztahu k ostatním antibiotikům měla opačný trend⁹⁶. Lloyd a spol. dále zjistili, že spotřeba antibiotik byla vyšší v oblastech Anglie s vyšší celkovou mortalitou, morbiditou a SE deprivací, nicméně v těchto oblastech byla zaznamenána tendence k předepisování levějších antibiotik a kratšímu trvání léčby, důsledkem čehož může být častější předepisování těchto léčiv. V těchto oblastech byla také

častěji používána léčiva s omezeným klinickým významem, kombinované produkty a analgetické směsi, které nejsou doporučovány v British National Formulary¹⁰².

Také spotřeba hormonální substituční terapie (HRT) byla nižší v oblastech s vyšší celkovou mortalitou a morbiditou a vyšší SE deprivací. Socioekonomické rozdíly ve spotřebě HRT se neprojevily u žen mladších 55 let, ale vyskytovaly se pouze u žen starších a to zejména ve vztahu k délce vzdělání. V této studii se SE gradient ve spotřebě HRT vztahoval pouze na postmenopauzální ženy a s klesajícím věkem pacientek se zmenšoval⁹⁹.

Ve studii Majeeda a spol. byl sledován vztah spotřeby inhalačních kortikosteroidů a beta₂-agonistů k SE deprivaci charakterizované Jarmanovým indexem. British Thoracic Society publikovala již v roce 1990 doporučení k léčbě astma bronchiale, ve kterých zdůrazňovala význam preventivní léčby inhalačními kortikosteroidy. Autoři následně zjistili, že v oblastech s nízkou SE deprivací, byl vyšší poměr spotřeby preventivní terapie inhalačními kortikosteroidy ke spotřebě úlevové terapie beta₂-agonisty než ve více SE deprivovaných oblastech⁹⁷.

4.1.3.1. Socioekonomické parametry a spotřeba kardiovaskulárních léčiv

Kardiovaskulární léčiva představují nejvýznamnější skupinu léčiv z hlediska počtu předepsaných balení i finančních nákladů. Studie, které hodnotí spotřebu kardiovaskulárních léčiv a její vztah k faktorům, které mohou tuto spotřebu ovlivnit jsou ojedinělé a s nejednotnými závěry. Oreberg a spol. zjistili o 58% vyšší celkovou spotřebu kardiovaskulárních léčiv v oblasti, ve které měli její obyvatelé o 6% vyšší hladiny cholesterolu, o 33% nižší příjmy, nižší úroveň vzdělání a třikrát vyšší nezaměstnanost než ve srovnávané oblasti ve Švédsku s lepšími SE parametry, ve které byla také mortalita na ICHS o 71% nižší¹⁰³. V další studii však nebyl nalezen žádný vztah mezi celkovou spotřebou kardiovaskulárních léčiv a parametry deprivace⁹⁶.

Vztah spotřeby léčiv a faktorů SE deprivace se liší podle typu sledovaných léčiv, zda jde o léčiva určena pro profylaxi, terapii nebo úlevu symptomů, a charakteru onemocnění, pro která jsou určeny. Navíc se zdá, že se tyto trendy mění i v čase. Skupina kardiovaskulárních léčiv zahrnuje množství podskupin, které se vzájemně liší v charakteru trendů ve spotřebě v závislosti na době od uvedení na trh a/nebo ceně. Hodnocení vztahu spotřeby kardiovaskulárních léčiv a SE parametrů prováděný na menších skupinách léčiv (nižších úrovních ATC klasifikace) pak nezaskupí odlišný charakter léčiv a trendy v preskripci. Například analýza spotřeby statinů v Anglii ukázala na nízkou preskripci těchto látek v oblastech s vyšší mírou deprivace i přes to, že právě v těchto oblastech je jejich potřeba významně vyšší¹⁰⁴.

4.2. PRAKTICKÁ ČÁST

4.2.1. CÍL STUDIE

V České republice je znám vztah mortality na kardiovaskulární onemocnění a několika parametrů SE situace na úrovni okresů. Není ovšem známo, zda odlišná SE situace jednotlivých okresů ovlivňuje spotřebu kardiovaskulárních léčiv. Cílem této ekologické studie bylo zhodnotit rovnoměrnost spotřeby vybraných skupin kardiovaskulárních léčiv na úrovni okresů ve vztahu ke kardiovaskulární mortalitě a několika ukazatelům SE situace obyvatel ve 20 okresech České republiky.

4.2.2. METODIKA

Z celkového počtu 76 jsme náhodným způsobem vybrali 20 okresů České republiky, které jsme zahrnuli do studie (obrázek 4.2.-1.). Populace těchto 20 okresů představovala 27,5% celkové populace České republiky.

Obrázek 4.2.-1. Mapa České republiky. Okresy zahrnuté do studie.



Data

Souhrnné údaje o spotřebě léčiv na úrovni jednotlivých okresů jsme získali z hlavní pobočky Všeobecné Zdravotní Pojišťovny (VZP). Získaná data zahrnovala údaje o množství všech léčivých přípravků vydaných v lékárnách na lékařské předpisy pojištěncům registrovaných v dané okresní pobočce VZP, které byly zaslány k vyúčtování. Údaje získané z VZP neobsahovaly informace o lécích podávaných v nemocnicích v rámci lékového paušálu a lécích, které nebyly hrazeny VZP ze všeobecného zdravotního pojištění. Databáze neobsahovala žádná individuální data pacientů.

Použili jsme údaje z období od ledna roku 1997 do prosince roku 2000, které jsme rozdělili do osmi šestiměsíčních intervalů (I.97 – II.00).

Léčivé přípravky jsme zařadili do skupin podle mezinárodní ATC/DDD klasifikace⁶³. Hodnotili jsme spotřebu digoxinu (C01AA05), nitrátů (C01DA), thiazidových a jiných sulfonamidových diuretik (C03A, C03B, C03EA), kličkových diuretik (C03C, C03EB), neselektivních beta-blokátorů (C07AA, C07BA, C07CA), selektivních beta-blokátorů (C07AB, C07BB, C07CB), nifedipinu (C08CA05), ostatních dihydropyridinů (C08CA, kromě nifedipinu), verapamilu a diltiazemu (C08D), ACE inhibitorů (C09AA, C09B), statinů (C10AA) a fibrátů (C10AB).

Kombinované přípravky byly zařazeny do skupiny podle hlavní účinné látky dle ATC klasifikace. Spotřeba léčiv v jednotlivých skupinách byla vyjádřena jako počet definovaných denních dávek (DDD)/ 1 000 pojištěnců VZP/ den (DID).

Údaje o spotřebě léčiv byly hodnoceny ve vztahu ke kardiovaskulární mortalitě v daných okresech. Byly použity údaje o standardizované úmrtnosti (SMR) na nemoci oběhové soustavy (I00-I99, Mezinárodní klasifikace nemocí, 9 revize) v jednotlivých okresech vztažené na 100 000 obyvatel standardní evropské populace. Údaje o SMR v roce 1997 a 2000 byly získány z Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky.

Pro studii jsme dále použili pět samostatných ukazatelů pro charakteristiku sociální a ekonomické situace v jednotlivých okresech v roce 2000. Tyto údaje byly získány z Českého statistického úřadu a Ministerstva práce a sociálních věcí.

- procentuální zastoupení vysokoškolsky vzdělaných obyvatel;
- procentuální zastoupení jednočlenných domácností;
- počet ambulantních lékařů na 10 000 obyvatel;
- míra nezaměstnanosti;
- průměrný měsíční příjem.

Statistická analýza

Pro porovnání změny spotřeby léčiv ve sledovaných okresech od I.97 do II.00 jsme použili párový t-test. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

Normální rozdělení dat jsme předem ověřili testem podle Kolmogorov-Smirnova. Všechny proměnné splňovaly kritéria normálního rozdělení dle tohoto testu.

Pro analýzu vztahu spotřeby léčiv, kardiovaskulární mortality a SE parametrů byla použita parametrická Pearsonova korelace ($p < 0,05$ bylo považováno za statisticky významné). Z důvodu vzájemné korelace mezi některými proměnnými byly jednotliví ukazatelé hodnoceny samostatně. Pro odstranění vlivu vyššího podílu obyvatel starších 65 let byla ve vztahu spotřeby léčiv a jednotlivých SE ukazatelů použita parciální korelace upravená pro tuto proměnnou.

Pro zjištění procenta variability spotřeby jednotlivých skupin léčiv, které může být vysvětleno rozdílností SE ukazatelů v jednotlivých okresech (R^2), byla použita multivariantní lineární regrese.

Statistické výpočty byly prováděny v programu SPSS for Windows 11.0.

4.2.3. VÝSLEDKY

Z celkové populace okresů představoval počet pojištěnců VZP průměrně 75,5% ± 8.2%. Průměrná velikost populace okresů byla 142 542 obyvatel v rozmezí od 70 305 do 385 067 obyvatel. Průměrné hodnoty SMR na kardiovaskulární choroby poklesly v tomto období o 11,9%, ze 543.6 ± 42.9 v roce 1997 na 485.6 ± 41.8 v roce 2000 ($p < 0,001$).

4.2.3.1. Spotřeba kardiovaskulárních léčiv

Trendy ve spotřebě kardiovaskulárních léčiv odpovídaly zjištěním v předchozí studii. Nejvýraznější nárůst spotřeby léčiv ve sledovaném období ve vybraných 20 okresech České republiky byl pozorován ve skupině statinů, dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů a ACE inhibitorů. Mírný pokles ve spotřebě vykazovaly pouze digoxin, neselektivní beta-blokátory a nifedipin. Spotřeba nitrátů, která nebyla v předchozí studii hodnocena zůstala ve sledovaném období na stejné úrovni.

Objem spotřeby léčiv se v jednotlivých okresech značně lišil. Více než desetinásobně větší spotřeba nifedipinu a 5,1 a 3,1 násobně vyšší spotřeba dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů a statinů byla zjištěna v okresech s nejvyšší spotřebou v dané skupině léčiv ve srovnání s okresy, kde byla spotřeba těchto léčiv na konci roku 2000 nejnižší. Jednotlivé okresy se vzájemně nejméně lišily v objemu spotřeby selektivních beta-blokátorů (*tabulka 4.2.-1.*).

Tabulka 4.2.-1. Průměrná spotřeba kardiovaskulárních léčiv v jednotkách DID ve 20 sledovaných okresech České republiky v 1. polovině roku 1997 (I.97) a 2. polovině roku 2000 (II.00).

	I.97			II.00			p
	průměr	SD	rozmezí	průměr	SD	rozmezí	
digoxin	19,3	7,1	6,2 - 27,7	13,4	4,2	6,2 - 18,4	< 0,001
nitráty	36,3	11,1	19,1 - 55,5	36,2	7,8	21,3 - 56,3	0,925
thiazidová diuretika	43,7	15,1	16,3 - 71,7	62,4	14,5	41,8 - 92,6	< 0,001
kličková diuretika	18,0	4,6	11,3 - 24,8	21,1	5,3	12,6 - 33,3	0,002
neselektivní beta-blokátory	25,8	10,4	9,7 - 52,8	14,8	4,5	8,6 - 26,9	< 0,001
selektivní beta-blokátory	30,9	9,4	14,5 - 45,5	53,2	11,7	39,5 - 80,5	< 0,001
nifedipin	17,2	5,5	6,2 - 30,9	5,1	2,7	1,3 - 13,2	< 0,001
ostatní dihydropyridiny	5,9	3,0	1,7 - 12,2	22,1	6,9	8,5 - 43,5	< 0,001
verapamil, diltiazem	10,6	4,0	3,7 - 21,4	12,3	3,7	5,7 - 19,8	0,001
ACE inhibitory	32,0	8,0	15,5 - 45,3	67,8	14,7	42,9 - 96,9	< 0,001
statiny	2,7	1,3	0,7 - 5,1	10,1	3,1	6,4 - 19,9	< 0,001
fibráty	11,9	4,1	4,9 - 20,3	17,1	3,6	9,6 - 22,4	< 0,001

DDD definovaná denní dávka, SD standardní odchylka, VZP Všeobecná zdravotní pojišťovna, p hodnota statistické významnosti párového t-testu

DID DDD/1000 obyvatel pojištěnců VZP/den

4.2.3.2. Socioekonomický gradient ve spotřebě kardiovaskulárních léčiv

Charakteristiky SE faktorů použitých ve studii, jejich vzájemná korelace a korelace s hodnotami kardiovaskulární mortality jsou uvedeny v *tabulce 4.2.-2.*

Byla zjištěna významná závislost kardiovaskulární mortality na podílu vysokoškolsky vzdělaných obyvatel, míře nezaměstnanosti a počtu ambulantních lékařů. Tedy okresy s vysokou kardiovaskulární mortalitou měly nižší procento vysokoškolsky vzdělaných obyvatel, méně ambulantních lékařů a vyšší úroveň nezaměstnanosti. Podíl vysokoškolsky vzdělaného obyvatelstva byl významně vyšší v okresech s vyšším s počtem praktických lékařů.

Tabulka 4.2.-2. Charakteristiky socioekonomických parametrů a jejich vzájemná korelace a korelace s kardiovaskulární mortalitou v roce 2000 ve 20 sledovaných okresech České republiky.

	Průměr (SD)	Rozmezí	Kardiovas kulární SMR	VŠ vzdělání	Jednočl. domác nosti	Počet amb. lékařů	Nezaměst nanost
Kardiovaskulární SMR	485,6 (41,8)	420,4 - 582,1					
Vysokoškolské vzdělání	7,0 (2,9)	4,0 - 17,9	-0,580**				
Jednočlenné domácnosti	29,3 (3,0)	24,1 - 34,5	0,342	0,164			
Počet amb. lékařů	23,5 (6,5)	19,3 - 48,7	-0,513*	0,951**	0,173		
Nezaměstnanost	11,1 (4,5)	4,5 - 20,7	0,574**	-0,331	0,330	-0,338	
Průměrný měsíční příjem	11,6 (0,9)	10,4 - 13,7	0,236	0,339	0,381	0,287	0,140

Vysokoškolské vzdělání, nezaměstnanost a jednočlenné domácnosti jsou vyjádřeny v % populace okresů.

Počet ambulantních lékařů je vztážen na 10 000 obyvatel, průměrný měsíční příjem je vyjádřen v tisících Kč.

*SD standardní odchylka, *p < 0,05, **p < 0,01*

Pro další analýzu byly použity průměry spotřeb jednotlivých skupin kardiovaskulárních léčiv během sledovaného období 1997-2000.

V okresech s vyšší kardiovaskulární mortalitou byla statisticky významně nižší spotřeba digoxinu, ACE inhibitorů, selektivních beta-blokátorů, thiazidových diuretik a dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů než v oblastech s nižší mortalitou. Tento trend byl patrný i u všech ostatních sledovaných skupin léčiv.

Parciální korelace SE parametrů se spotřebou léčiv, upravená pro podíl obyvatel nad 65 let věku, ukázala statisticky významnou závislost spotřeby několika skupin léčiv s úrovní vzdělání, procentem jednočlenných domácností a počtem ambulantních lékařů. Naopak spotřeba v žádné ze sledovaných skupin léčiv nekorelovala s nezaměstnaností a pouze spotřeba kličkových diuretik korelovala s průměrným měsíčním příjmem (*tabulka 4.2.-3.*).

Pět sledovaných SE ukazatelů vysvětlovalo více než 60% variability spotřeby léčiv ve sledovaných okresech, a to zejména u relativně novějších skupin kardiovaskulárních léčiv (70,7% u dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů, 74,9% u verapamilu a diltiazemu, 61,3% u ACE inhibitorů a 60,0% u statinů).

Tabulka 4.2.-3. Korelace průměrné spotřeby kardiovaskulárních léčiv v období 1997 – 2000 s hodnotami standardizované mortality na kardiovaskulární onemocnění a socioekonomickými faktory ve 20 sledovaných okresech České republiky.

	Kardiovaskulární SMR [†]	VŠ vzdělání [‡]	Jednoč. domácnosti [‡]	Počet amb. lékařů [‡]	Nezaměstnanost [‡]	Prům. měs. příjem [‡]	R ²	R ²⁺
digoxin	-0,571**	0,136	0,028	0,016	-0,027	-0,299	46,3	47,6
nitráty	-0,191	0,149	0,526*	0,057	0,234	-0,068	42,5	48,6
thiazidová diuretika	-0,506*	-0,295	-0,290	-0,324	-0,075	-0,277	19,7	23,0
klíčková diuretika	-0,173	-0,066	0,089	-0,015	-0,110	-0,477*	32,4	33,5
neselektivní beta-blokátory	-0,245	-0,045	0,105	-0,097	0,380	-0,366	37,7	41,8
selektivní beta-blokátory	-0,499*	-0,266	-0,537*	-0,202	-0,237	-0,412	44,7	45,1
nifedipin	-0,089	0,028	0,069	0,083	0,108	-0,344	21,5	22,0
dihydropyr. blok. kalcia	-0,501*	0,524*	0,374	0,570*	-0,152	-0,132	69,7	70,7
verapamil, diltiazem	-0,417	0,481*	0,598**	0,307	0,083	0,389	60,0	74,9
ACE inhibitory	-0,575**	0,211	-0,076	0,141	-0,029	-0,368	58,7	61,3
statiny	-0,369	0,568*	0,529*	0,549*	0,167	0,128	56,9	60,0
fibráty	-0,055	0,266	0,588**	0,266	0,083	0,325	31,3	40,6

[†] Pearsonův korelační koeficient, [‡] Parciální korelační koeficient upravený pro podíl obyvatel nad 65 let věku, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

R² procento variability ve spotřebě jednotlivých skupin kardiovaskulárních léčiv vysvětlený regresním modelem pěti socioekonomických faktorů, R²⁺ upraveno pro podíl obyvatel nad 65 let věku

4.2.3.3. Socioekonomický gradient v trendech spotřeby kardiovaskulárních léčiv

Protože změny mortality a spotřeby kardiovaskulárních léčiv během sledovaného období se v jednotlivých okresech vzájemně lišily, provedli jsme dále analýzu změny ve spotřebě léčiv, vypočtenou jako rozdíl mezi posledním a prvním ze šestiměsíčních období (II.00 – I.97) a změny v kardiovaskulární mortalitě v období 1997-2000 (*tabulka 4.2.-4.*).

V okresech s největším poklesem kardiovaskulární mortality byl také největší pokles spotřeby digoxinu, kličkových diuretik a nifedipinu.

Parciální korelace změny spotřeby léčiv ve stejném období se SE proměnnými ukázala výraznější zvýšení spotřeby verapamilu a diltiazemu a statinů v okresech s vyšším procentem vysokoškolsky vzdělaných obyvatel a vyšším počtem ambulantních lékařů.

Pět sledovaných SE ukazatelů vysvětlovalo celkovou variabilitu ve změně spotřeby léčiv v okresech zejména u relativně novějších skupin kardiovaskulárních léčiv (74,8% u verapamilu a diltiazemu, 53,2% u statinů a 50,0% u dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů).

Tabulka 4.2.-4. Korelace změny spotřeby kardiovaskulárních léčiv v období 1997 – 2000^{††} s změnou kardiovaskulární mortality ve stejném období a se socioekonomickými faktory ve 20 sledovaných okresech České republiky.

	Kardiovaskulární SMR [†]	VŠ vzdělání [‡]	Jednoč. domácnosti [‡]	Počet amb. lékařů [‡]	Nezaměstnanost [‡]	Prům. měs. příjem [‡]	R ²	R ²⁺
digoxin	-0,465*	0,120	0,129	0,263	-0,018	0,192	33,8	42,5
nitráty	-0,187	-0,023	-0,269	0,078	-0,085	-0,052	16,5	25,3
thiazidová diuretika	-0,111	-0,276	-0,200	-0,202	-0,294	-0,281	22,4	22,9
kličková diuretika	-0,454*	-0,190	-0,005	-0,112	-0,125	-0,112	10,8	10,9
neselektivní beta-blokátory	-0,282	0,200	0,050	0,278	-0,273	0,374	29,6	35,9
selektivní beta-blokátory	0,306	-0,366	-0,216	-0,259	-0,230	-0,384	29,5	32,4
nifedipin	-0,694**	-0,109	-0,421	0,015	-0,244	0,140	43,7	54,8
dihydropyr. blok. Ca	0,309	0,392	0,244	0,432	0,016	-0,075	45,7	50,0
verapamil, diltiazem	0,380	0,437	0,501*	0,538*	0,115	0,015	57,0	74,8
ACE inhibitory	0,353	-0,073	-0,042	-0,058	0,169	-0,319	22,2	30,0
statiny	0,176	0,595**	0,363	0,482*	0,105	0,146	53,2	53,2
fibráty	-0,083	0,040	-0,223	0,045	-0,268	-0,195	5,5	15,9

[†] Pearsonův korelační koeficient, [‡] Parciální korelační koeficient upravený pro podíl obyvatel nad 65 let věku, ^{††} vypočteno jako rozdíl spotřeby léčiv v II.00 a v I.97, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

R² procento variability ve změně spotřeby jednotlivých skupin kardiovaskulárních léčiv vysvětlený regresním modelem pěti socioekonomických faktorů, R²⁺ upraveno pro podíl obyvatel nad 65 let věku

4.2.4. DISKUSE

Cílem této studie bylo zhodnocení rovnoměrnosti spotřeby kardiovaskulárních léčiv na úrovni okresů v České republice ve vztahu k některých SE parametrům. Do studie byly zahrnuty takové skupiny kardiovaskulárních léčiv, které představovaly významný podíl celkové kardiovaskulární preskripce.

Uvádí se, že pokud by preventivní vliv kardiovaskulárních léků byl stejný v běžné populaci jako v randomizovaných klinických studiích, dalo by se očekávat, že mezi spotřebou léčiv a kardiovaskulární mortalitou bude nepřímo úměrný vztah, tedy že v oblastech s vyšší spotřebou léčiv bude nižší mortalita¹⁰⁵. V naší studii byl vskutku sledován výrazný trend k nižší spotřebě léčiv v oblastech s vyšší kardiovaskulární mortalitou. Na druhou stranu však vyšší hodnoty kardiovaskulární mortality v oblastech s nízkou spotřebou léčiv jasně ukazují také na vyšší potřebu léčby v těchto oblastech.

I když rozdíly v kardiovaskulární mortalitě jednotlivých okresů dosahovaly téměř 40%, nemohou být zřejmě jedinou příčinou dvojnásobných až desetinásobných rozdílů ve spotřebě jednotlivých skupin kardiovaskulárních léčiv.

Je známo, že nižší spotřeba léčiv v oblastech s vyšší mortalitou může být způsobena také nedostatečnou léčbou v těchto oblastech v důsledku nižšího zachytu rizikových pacientů, nižším zájmem pacientů o vlastní léčbu nebo snahou redukovat náklady na léčbu^{104,105}. Lokální rozdíly ve spotřebě léčiv proto mohou značit sekundární problémy v důsledku primárních rozdílů v sociální a ekonomické pozici obyvatel, což může mít významné zdravotní i ekonomické důsledky. V naší studii použité ukazatele SE stavu obyvatel těchto okresů vysvětlovaly více než 60% variability ve spotřebě zejména novějších skupin kardiovaskulárních léčiv. Předpokládá se, že v určité oblasti se pacienti systematicky liší v přístupu ke zdravotní péči, hodnocení zdravotních priorit a chování, modifikací rizikových faktorů a compliance v závislosti na úrovni SE stavu. Toto může vést ke snížené spotřebě léčiv v hůře SE situovaných oblastech, přestože potřeba léčby je zde vysoká.

Vztah spotřeby léčiv a SE faktorů je zřejmě závislý na typu léčiv a charakteru onemocnění, pro která jsou indikována. Ve studii Henricksona a spol. byla zjištěna závislost několika SE faktorů na užívání lékových skupin nervového a zažívacího systému, ale ne respiračního systému. Spotřeba kardiovaskulárních léčiv v jeho studii však nebyla závislá na žádném ze sledovaných SE faktorů⁹⁶. Důvodem může být to, že autoři hodnotili skupinu kardiovaskulárních léčiv jako celek a tudíž tato metoda mohla maskovat jednotlivé vztahy na úrovni podskupin léčiv.

Dostupnost široké nabídky léčiv z různých lékových skupin se stejnou indikací, ze kterých může lékař vybírat terapii nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění jako je vysoký tlak krve, ICHS a hyperlipidémie, dále pomalé akceptování doporučení odborných společností a málo intenzivní sledování pacientových rizik i spotřeby léků tak může být

ovlivněno mnoha nemedicínskými faktory. Užívání některých léčiv proto může být více závislé na demografických, sociálních a ekonomických rozdílech a na preskripčních návycích lékaře, než na rozdílech v morbiditě a mortalitě a tedy potřebě léčby.

Tendence k vyšší preskripci dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů a statinů v okresech s vyšším procentem vysokoškolsky vzdělané populace v naší studii, může být vysvětlena rychlejším přijímáním inovativních léků ve vzdělanějších populacích. Tato závislost mohla být ovlivněna také vyšším počtem ambulantních lékařů v těchto okresech, která mohla přispět ke zvýšení preskripce.

Svobodní a rozvedení lidé a lidé žijící osaměle bez trvalého vztahu mají vyšší kardiovaskulární mortalitu^{90,5}. Vyšší spotřeba nitrátů, verapamilu a diltiazemu a antihyperlipidemik v okresech s vyšším podílem jednočlenných domácností tímto může být částečně vysvětlena. Mohou zde však hrát roli i faktory jako je vyšší incidence rizikových faktorů u těchto pacientů⁹⁰.

Rozdíl ve spotřebě kardiovaskulárních léčiv může být částečně způsoben i nerovnoměrností celkové spotřeby zdravotní péče a různou dostupností této péče vyjádřené hustotou sítě ambulantních lékařů⁹¹. Je možné, že lepší dostupnost péče umožňuje pravidelnější sledování rizik pacienta a účinnější prevenci kardiovaskulární morbidity a mortality. Hustota sítě ambulantních lékařů byla v naší studii nezávislým faktorem pro spotřebu dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů a statinů. Pozitivní korelace tohoto faktoru se spotřebou relativně novějších a dražších skupin léčiv může být vysvětleno dřívějším zjištěním, že přijímání nových léků je z velké části výsledkem silného marketingu farmaceutických firem¹⁰⁶, který může být intenzivnější v oblastech s vyšší hustotou lékařů.

Spotřeba léčiv byla sledována v intervalu čtyř let, aby se minimalizovala náhodná variabilita ve spotřebě léčiv. Nicméně spotřeba některých léčiv se ve sledovaném období výrazně změnila (blokátory kalciových kanálů, statiny). Analýza těchto čtyřletých trendů potvrdila existenci sociálního gradientu u novějších léčiv jako jsou dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů a statiny. Vysokoškolské vzdělání a počet ambulantních lékařů bylo opět významným faktorem pro rychlejší nárůst spotřeby těchto léčiv v některých okresech.

Ekonomické faktory (průměrný měsíční příjem a nezaměstnanost) v naší studii souvisely se spotřebou léčiv méně. Ekonomické změny během posledních 10 let vedly jak ke zvýšení nezaměstnanosti, tak ke zvýšení rozdílů ve výši příjmů. Sociální systém zdravotní péče v České republice byl dosud založený na celonárodním povinném zdravotním pojištění a dostupnosti léčiv bez finanční spoluúčasti pacientů v každé lékové skupině. Ekonomická situace pacientů tedy zřejmě není zásadní bariérou pro získání adekvátní terapie. Také studie Nielsen a spol. v Dánsku ukazuje, že finanční spoluúčast pacienta na ceně léku není bariérou a neovlivňuje spotřebu léčiv v závislosti na ekonomické situaci pacienta¹⁰¹.

Limity

Data o spotřebě léčiv nebyla dostupná na úrovni jednotlivých pacientů. Metodika této studie tedy nespojuje jednotlivé fatální kardiovaskulární příhody u pacientů s jejich medikací ani s jejich sociálními a ekonomickými charakteristikami. Agregování dat vždy znamená ztrátu informace o individuální variabilitě. Z toho důvodu interpretace výsledků ekologické studie vždy vyžaduje opatrnost^{107,108}, zejména při vytváření závěrů na individuální úrovni¹⁰⁹.

Jako zástupný parametr individuálních charakteristik obyvatel jsme zde použili sociální a ekonomické proměnné na úrovni okresů. Možné vysvětlení zjištěné variability ve spotřebě léčiv je pak dvojí.

Zaprvé, rozdíly ve spotřebě léčiv mohou být vysvětleny rozdíly ve složení populace okresu, např. dle věku nebo SE situace jednotlivců. Zadruhé ovšem, existují rozdíly na úrovni sociálního a geografického prostředí (tzv. kontextuální)¹¹⁰. Předpokládá se, že úroveň SE situace jednotlivců ovlivňuje populaci jako celek – tedy že například vyšší podíl SE strádajících obyvatel v určitých oblastech způsobuje zhoršení postavení, blahobytu i morálky společnosti jako celku, bez ohledu na sociální a ekonomické postavení jednotlivců^{98,111}. Vliv prostředí pak může přispívat k rozdílu v chování jako je třeba užívání léčiv¹¹².

Ekologický design této studie neumožňuje zjistit, zda v tomto případě se na variabilitě spotřeby léčiv podílí individuální nebo kontextuální charakteristiky obyvatel jednotlivých okresů¹¹³. Jinými slovy, neumožňuje zjistit, zda pacientovi s vysokoškolským vzděláním bude s vyšší pravděpodobností předepsán například statin nezávisle na tom kde bydlí, nebo zda v okrese s vyšším podílem vysokoškolsky vzdělaných lidí je vyšší pravděpodobnost předepsání statinů u všech pacientů bez ohledu na úroveň jejich vzdělání.

Socioekonomické faktory použité v této studii jsou vzájemně závislé. Proto interpretace závislosti vzdělání, příjmů a dalších proměnných musí být opatrná, jelikož tyto proměnné nesou podobnou ekologickou informaci.

Populace pojištěná ve VZP představuje průměrně 75% celkové populace okresu. V přípravných statistických analýzách jsme nenalezli žádný vztah mezi podílem populace pojištěné u VZP a jakýmkoliv ze sledovaných parametrů. Proto můžeme pojištěnce VZP považovat za populaci reprezentativní pro celý okres.

Použití DDD jako jednotky spotřeby poskytuje hrubý odhad části populace užívající dané léčivo. Vyšší hodnoty počtu DDD nemusejí znamenat vyšší počet pacientů užívajících daný lék, ale mohou značit stejný počet pacientů užívajících vyšší dávky léčiva. Toto omezení pro interpretaci vyplývá z definice DDD jako formálně dané nejčastější udržovací dávky v hlavní indikaci pro dospělé.

Cílem této studie bylo určit míru ovlivnění spotřeby léčiv SE faktory na úrovni okresů. Nicméně spotřeba může být ovlivněna i dalšími faktory, které nebyly do studie zahrnuty (tzv. zbytkový bias) a to medicínských (compliance pacientů, dieta) a nemedicínských (marketingové aktivity farmaceutických firem).

Tato studie si neklade za cíl stanovit příčiny či důsledky významné variability ve spotřebě léčiv v českých okresech. Cílem této studie je ukázat na určité faktory, které mohou se spotřebou léčiv souviset. Tato studie by proto měla sloužit především jako podklad k diskusím o dalším vývoji lékové politiky v České republice.

Otázkou také zůstává, ve kterých oblastech tedy spotřeba kardiovaskulární farmakologické léčby odpovídá lépe jejich potřebě a dále zda je významně vyšší spotřeba některých kardiovaskulárních léčiv v oblastech s lepší SE situací racionální a tedy založený na důkazech („evidence-based“)? Odpověď na tyto otázky by mohla dát analýza preskripčních dat a údajů o morbiditě a mortalitě na úrovni jednotlivých obyvatel.

4.2.5. ZÁVĚR

Cílem této studie bylo určit míru ovlivnění spotřeby vybraných skupin kardiovaskulárních léčiv některými SE parametry obyvatel na úrovni okresů.

I když má tato studie některé limity, ukazuje jasně na významné rozdíly ve spotřebě kardiovaskulárních léčiv na úrovni okresů v České republice, které v této studii u některých skupin léčiv dosahovaly až desetinásobku.

Variabilita ve spotřebě některých kardiovaskulárních léčiv byla zde ovlivněna SE charakteristikami těchto okresů. Naše studie ukazuje, že nejvíce citlivá k rozdílům v SE postavení obyvatel okresů byla spotřeba zejména nových skupin léčiv.

Nejvýraznější vliv na rozdíly ve spotřebě léčiv ze sledovaných SE parametrů měl podíl vysokoškolsky vzdělaných obyvatel, hustota sítě ambulantních lékařů a podíl jednočlenných domácností.

5. ANALÝZA LÉČBY HYPERTENZE U PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ V ČESKÉ REPUBLICE V 90. LETECH

5.1. TEORETICKÁ ČÁST

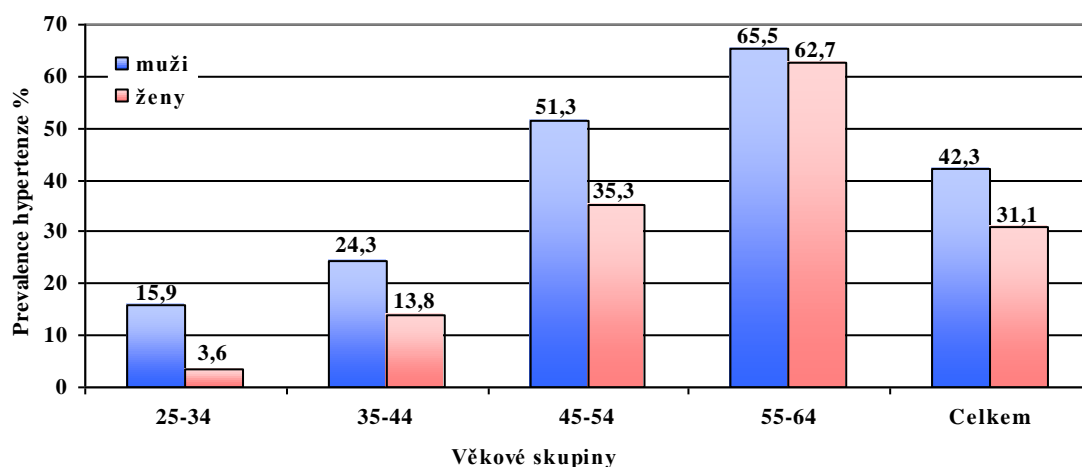
5.1.1. ÚVOD

Arteriální hypertenze je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním a jedním ze základních rizikových faktorů, které významně zvyšují výskyt kardiovaskulárních komplikací, zejména cévní mozkové příhody, ischemické choroby srdeční, ledvinového a srdečního selhání.

Celosvětově je hypertenze zodpovědná za 7,1 miliónů předčasných úmrtí⁴. Prevalence hypertenze v dospělé populaci v roce 2000 byla odhadována na 26,6% u mužů a 26,1% u žen. Předpokládá se, že do roku 2025 stoupne počet nemocných s hypertenzí přibližně o 60%¹¹⁴. V mnoha rozvojových zemích, zejména v městských společnostech, je prevalence hypertenze v současnosti již stejně vysoká jako ve vyspělých zemích⁴.

V České republice je podle posledního populačního šetření z roku 2000/2001 prevalence hypertenze v dospělé populaci ve věku 25-64 let kolem 35% se zřetelným nárůstem prevalence ve vyšších věkových skupinách (graf 5.1.-1.)¹¹⁵.

Graf 5.1.-1. Prevalence hypertenze v České republice v dospělé populaci ve věku 25-64 let v letech 2000/2001.



Během 90. let došlo k podstatným změnám v přístupu k léčbě hypertenze. V četných klinických studiích bylo prokázáno, že léčba hypertenze je spojena se snížením rizika IM o 15% a náhlé CMP přibližně o 40%⁴, došlo ke změnám hodnot cílového TK a také ke zvýšení dostupnosti a hlavně rozšíření počtu farmakoterapeutických skupin pro léčbu hypertenze. Byly vydávány národní a mezinárodní doporučení určující postupy pro optimální léčbu tohoto onemocnění.

Aplikace poznatků získaných z klinických studií o prevenci a léčbě hypertenze je však v praxi zřejmě mnohonásobně složitější než jejich získání. Zásadními problémy, které výrazně snižují účinnost antihypertenzní terapie v populaci, je nízká úroveň detekce hypertenze a s tím spojené nízké vědomí pacientů o své nemoci a dále nedostatečné snížení TK u diagnostikovaných pacientů.

V posledním screeningovém šetření v České republice v roce 2000/2001 bylo zjištěno že pouze 63% mužů a 73% žen ví o své nemoci. Tyto hodnoty představovaly zlepšení od předchozího šetření v letech 1997/1998, kde o své nemoci vědělo pouze 57% mužů a 70% žen¹¹⁵.

Nejslabším bodem je však účinnost terapie, kdy přibližně polovina léčených pacientů nemá kompenzovaný TK¹¹⁶. Ve většině vyspělých zemí dosáhne dnešních cílových hodnot TK < 140/90 mmHg stále pouze 15-20% hypertoniků (*tabulka 5.1.-1.*). V České republice bylo ve studii Cífkové a spol. kompenzováno přibližně 40% léčených pacientů a pouze 21% všech hypertenzních pacientů a tato čísla představují stejný stav jako při předchozím šetření v roce 1997/1998¹¹⁵.

Tabulka 5.1.-1. Podíl pacientů s kontrolovaným TK v Evropských zemích.

TK < 140/90 mmHg	
Belgie ¹¹⁷	25,0%
Česká republika ¹¹⁵	20,9%
Anglie ¹¹⁸	6,0%
Itálie ¹¹⁹	9,0%
Polsko ¹²⁰	12,0%
Rusko ¹²¹	5,7%
Litva ¹²²	17,6%

Záchyt a léčba hypertenze se nejčastěji odehrává na poli lékařů první linie – praktických lékařů. Právě oni mohou významnou měrou ovlivnit kvalitu léčby HT i rizikových faktorů, spolupráci a přístup pacientů k léčbě a tím celkové vnímání nemoci ze strany pacienta.

V 90. letech byly v České republice provedeny pouze dvě studie zabývající se sledováním hypertenze v české populaci. Studie Cífkové a spol.¹¹⁵ zjišťovala výskyt a kontrolu hypertenze u náhodně vybraných a oslovených pacientů v letech 1997/1998 a

2000/2001 a studie Filipovského a spol., ve které bylo osloveno 290 praktických lékařů z nichž každý poskytl údaje 8 hypertenzních pacientů, kteří se dostavili na kontrolu v červnu 1997¹²³. Žádná z těchto studií však nesledovala kontrolu TK a farmakoterapii hypertenzních pacientů v delším časovém období.

V této studii se budeme zabývat pouze primární neboli esenciální hypertenzí, která představuje 95% všech diagnostikovaných hypertenzí.

5.1.2. KLASIFIKACE HYPERTENZE PODLE TLAKU KRVE

Určení hodnoty TK, která je ještě považovaná za normální a hodnoty, která je již považována za hypertenzi je vždy rozhodující, neboť její výše má zásadní dopad na zastoupení osob v populaci klasifikované jako hypertenzní¹²⁴.

V roce 1959 bylo doporučeno WHO, aby pacienti s hodnotami TK < 140/90 mmHg byli považováni za normotenzní a pacienti s hodnotami TK ≥ 160/95 mmHg za hypertenzní. Hypertenze byla považována za „hraniční“ pokud hodnoty TK byly mezi 140/90 mmHg a 160/95 mmHg. Snížení pod hodnoty 160/95 mmHg bylo považováno za dostatečně účinnou léčbu¹²⁵.

Od roku 1993, na základě mezinárodních doporučení pro léčbu hypertenze, vypracovaných experty spojené komise WHO a Mezinárodní Společnosti pro Hypertenzi (ISH), byla hypertenze definovaná jako sTK ≥ 140 mmHg a/nebo dTK ≥ 90 mmHg¹²⁶.

První verze národních doporučení České společnosti pro hypertenzi (ČSH) „Doporučení diagnostických a léčebných postupů u léčby arteriální hypertenze“ byla vydána v roce 1997. Tato doporučení z velké části vycházela z doporučení WHO z roku 1993¹²⁷. Za arteriální hypertenzi označovala opakované zvýšení TK nad hodnoty 140/90 mmHg (*tabulka 5.1.-2.*). U mladších osob a diabetiků požadovala tato doporučení snížení TK až na hodnoty 120-130/80-85 mmHg.

Tabulka 5.1.-2. Definice a klasifikace hladin KT v mmHg dle ČSH 1997 a ČSH 2000.

kategorie	ČSH 1997		ČSH 2000	
	sTK	dTK	sTK	dTK
normální TK	< 140	< 90	< 130	< 85
hypertenze				
hypertenze 1. stupně (mírná)	140 - 179	90 - 104	140 - 159	90 - 99
podskupina: hraniční	140 - 159	90 - 94	140 - 149	90 - 94
hypertenze 2. stupně (středně závažná)	180 - 199	105 - 114	160 - 179	100 - 109
hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 200	≥ 115	≥ 180	≥ 110
izolovaná systolická hypertenze	≥ 160	< 90	≥ 140	< 90
podskupina: hraniční		< 90	140 - 149	< 90

Velké klinické studie 90. let ukázaly, že tato definice není dostačující, a že riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod stoupá již od nižších hodnot TK⁶⁹.

Čtvrtá verze doporučení WHO/ISH z roku 1999¹²⁸ a také americké směrnice JNC VI z roku 1997¹²⁹ proto určily ještě přísnější hranice pro léčbu hypertenze.

Druhé vydání doporučení ČSH v roce 2000 vychází při definici hypertenze z doporučení WHO/ISH z roku 1999¹³⁰ (*tabulka 5.1.-2.*). V současnosti platí třetí vydání těchto doporučení z roku 2004, které zachovává stejnou klasifikaci dle hodnot TK, ale přidává kategorii „optimální TK“ < 120/80 mmHg a „vysoký normální TK“ 130-139/ 85-89 mmHg¹³¹.

Poslední Americké doporučení pro léčbu hypertenze z roku 2003 uvádí, že riziko koronárního onemocnění a náhlé cévní mozkové příhody se začíná zvyšovat od hodnot TK > 115/75 mmHg a toto riziko se zdvojnásobuje s každými 20/10 mmHg. Tedy poškození začíná dlouho před tím než jsou pacienti léčeni¹³². V těchto doporučeních je uváděna kategorie „prehypertenze“, která odpovídá hodnotám 120-139/80-89 mmHg. Tato kategorie byla ustanovena proto, aby upozorňovala pacienty na výrazné riziko hypertenze již při těchto hodnotách TK. Nejnovější vydání doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi v roce 2003 ani doporučení ČSH z roku 2004 však tuto terminologii nepřebralo a tyto hodnoty TK klasifikuje jako „normální“ a „vysoké normální“.

5.1.3. VÝZNAM SYSTOLICKÉHO, DIASTOLICKÉHO A PULZNÍHO TLAKU KRVE

Diastolický TK dosahuje maxima kolem 60 let věku a pak se snižuje, systolický TK po celý život stoupá. Rozdíl mezi sTK a dTK se tedy s věkem zvyšuje.

Systolický TK je jedním z hlavních faktorů, které působí na napětí stěny levé komory a tím i na potřebu kyslíku. Růst sTK je způsoben zvyšováním tuhosti cévní stěny (arteriosklerózou), která je důsledkem skutečnosti, že ve stěnách velkých artérií je elastin nahrazován kolagenem, a že dochází k vazivové přeměně a hypertrofii svalů jejich stěny.

Z hlediska dlouhodobé morbidity pacientů s hypertenzí a výskytu komplikací má u pacientů středního věku (do 50 let) větší relativní prognostickou hodnotu dTK¹³³. Naopak u starších pacientů je třeba lépe kontrolovat zejména sTK, který je v tomto věku důležitější kardiovaskulární rizikový faktor než dTK¹³².

Izolovaná systolická hypertenze (ISH) je nejčastější formou hypertenze (65%) u hypertoniků starších 60 let¹³⁴. Význam léčby ISH u starších pacientů je dobře dokumentován^{135,136}. Úspěšná kontrola ISH snižuje výskyt CMP, IM, selhání srdce i ledvin a vede k celkovému snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

V několika studiích byl zdůrazňován také význam pulzního tlaku, což je rozdíl mezi hodnotami sTK a dTK. Vyšší pulzní tlak je důsledkem zvýšené ztuhlosti velkých artérií, který

byl v různých studiích spojen se zvýšenou prevalencí kardiovaskulárních onemocnění a zvýšenou mortalitou^{137,138}. Je důležité si uvědomit, že většina těchto studií byla prováděna u pacientů, jejichž primárním problémem byla ISH. Nedávná studie Antikainen a spol. ukázala, že vliv zvýšeného pulzního tlaku na kardiovaskulární mortalitu je důsledkem zejména zvýšeného sTK a po úpravě výsledků pro sTK byl vztah pulzního tlaku a zvýšeného kardiovaskulárního rizika již nevýznamný¹³⁹.

5.1.4. STRATIFIKACE RIZIKA

Rozhodnutí o léčbě nemocných s hypertenzí nelze provést pouze na základě samotných hodnot TK, ale je třeba posuzovat i další přítomná onemocnění.

Esenciální hypertenze se málokdy vyskytuje jako pouhé zvýšení systolického nebo diastolického TK, ale většinou se kombinuje s dalšími příznaky tzv. metabolického syndromu jako jsou: inzulínová rezistence, hyperinzulinémie, centrální obezita, porucha lipidového metabolismu, glukózová intolerance, diabetes mellitus 2. typu, hyperurikémie, poruchy hemokoagulace, endoteliální dysfunkce a zvýšení ukazatelů zánětlivé aktivity¹⁴⁰. Fakt, že esenciální hypertenze je v současné době považována spíše za jeden ze znaků celkové metabolické poruchy¹⁴¹ hraje významnou roli v zavedení nového přístupu k hodnocení rizika kardiovaskulárních komplikací u pacientů s hypertenzí.

Na základě doporučení WHO 1993 a dále ČSH 1998 a 2000 byla závažnost hypertenze posuzována podle přítomnosti orgánových postižení do čtyř stadií podle závažnosti orgánového postižení bez ohledu na výšku TK. Tato klasifikace již do doporučení ČSH v roce 2004 nebyla přejata.

Národní i mezinárodní doporučení vydávaná v posledních letech zdůrazňují, že léčba hypertenze musí být u různých nemocných s různým kardiovaskulárním rizikem různě intenzivní.

Pro určení kardiovaskulárního rizika jsou využity některé známé rizikové faktory, známky poškození cílových orgánů a tzv. přidružené klinické stavy. Dle výše TK a přítomnosti těchto faktorů jsou nemocní rozděleni do čtyřech rizikových skupin. V doporučeních WHO tyto skupiny odpovídají pravděpodobnosti výskytu kardiovaskulární příhody v nejbližších 10 letech. Kardiovaskulární příhoda se vyskytne do 10 let u méně než 15 % nemocných s nízkým rizikem, u 15-20% pacientů se středním rizikem, u 20-30% pacientů s vysokým rizikem a u více než 30% pacientů s velmi vysokým rizikem určených na základě Framinghamských kritérií¹²⁸.

Nejnovější doporučení ESH 2003¹⁴² i ČSH 2004 používají ke stratifikaci kardiovaskulárního rizika tabulky projektu SCORE. Tyto tabulky určují desetileté riziko

výskytu fatálních kardiovaskulárních příhod < 4% (nízké riziko), 4-5% (střední riziko), 5-8% (vysoké riziko) a $\geq 8\%$ (velmi vysoké riziko) pro evropskou populaci (tabulka 5.1.-3.).

Tabulka 5.1.-3. Stratifikace kardiovaskulárního rizika k výpočtu prognózy u nemocného s hypertenzí, dle ESH 2003.

Krevní tlak/ hypertenze (mmHg)					
Ostatní RF a onemocnění v anamnéze	Normální	Vysoký normální	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3
	sTK 120-129 nebo dTK 80-84	sTK 130-139 nebo dTK 85-89	sTK 140-159 nebo dTK 90-99	sTK 160-179 nebo dTK 100-109	sTK ≥ 180 nebo dTK ≥ 110
I. Žádné další RF	Průměrné riziko	Průměrné riziko	Nízké přídatné riziko	Střední přídatné riziko	Vysoké přídatné riziko
II. 1-2 RF	Nízké přídatné riziko	Nízké přídatné riziko	Střední přídatné riziko	Střední přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko
III. ≥ 2 RF, TOD nebo DM	Střední přídatné riziko	Vysoké přídatné riziko	Vysoké přídatné riziko	Vysoké přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko
IV. ACC	Vysoké přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko

sTK systolický tlak krve, dTK diastolický tlak krve, RF rizikové faktory, TOD poškození cílových orgánů (target organ damage), ACC přidružené klinické stavy včetně klinicky manifestních kardiovaskulárních chorob a ledvinných onemocnění (associated clinical conditions), DM diabetes mellitus

5.1.4.1. Rizikové faktory

Jedním z důležitých předpokladů správné péče o nemocné s hypertenzí je znalost a ovlivnění faktorů, které nepříznivě ovlivňují hodnoty TK a/ nebo ovlivňují prognózu z hlediska rizika výskytu kardiovaskulárního onemocnění. Tyto rizikové faktory se z velké části shodují.

Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění ovlivňující prognózu nemocného jsou uvedeny v tabulce 5.1.-4.

Tabulka 5.1.-4. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění ovlivňující prognózu nemocného, dle ESH 2003.

RF použité ke stratifikaci	Poškození cílových orgánů	Diabetes mellitus	Přidružená onemocnění
<ul style="list-style-type: none"> - Hladiny sTK a dTK (stupně 1-3) - Věk (muži > 55 let, ženy > 65 let) - Kouření - Dyslipidémie (celkový cholesterol > 6,5 mmol/l, nebo LDL-cholesterol > 4,0 mmol/l, nebo HDL-cholesterol muži < 1,0 mmol/l, ženy < 1,2 mmol/l) - Předčasné CVS onemocnění v rodinné anamnéze (ve věku muži < 55 let, ženy < 65 let) - Abdominální obezita (obvod pasu muži ≥ 102 cm, ženy ≥ 88 cm) - CRP ≥ 1 mg/l 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertrofie LK srdeční (EKG: Sokolow-Lyons > 38 mm; Cornelův produkt > 2 440 mm x ms; echokardiogram: index hmotnosti LK muži ≥ 125g/m², ženy ≥ 110 g/m²) - Sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny (tloušťka intimy-medie karotid ≥ 0,9 mm) nebo přítomnost aterosklerotického plátu - Mírný vzestup sérové koncentrace kreatininu (muži 115-133 μmol/l, ženy 107-124 μmol/l) - Mikroalbuminurie (30-300 mg/24 h; poměr albumin/kreatin muži ≥ 2,5 mg/mmol, ženy ≥ 3,5 mg/mmol) 	<ul style="list-style-type: none"> - Glykémie nalačno ≥ 7,0 mmol/l - Postprandiální plazmatická koncentrace glukózy > 11,0 mmol/l 	<p>Cévní onemocnění mozku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ischemická mozková cévní příhoda; mozkové krvácení; transitorní ischemická ataka <p>Postižení srdce</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infarkt myokardu, angina pectoris, koronární revaskularizace, městnavé srdeční selhání <p>Renální postižení:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetická nefropatie, pokles renálních funkcí (sérový kreatinin muži > 133 μmol/l, ženy > 124 μmol/l), proteinurie (> 300 mg/24 h) <p>Postižení periferních cév</p> <p>Pokročilá retinopatie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hemoragie nebo exudáty, edém papily

RF rizikový faktor, sTK systolický tlak krve, dTK diastolický tlak krve, CRP C-reaktivní protein, CVS kardiovaskulární, LK levá komora

Rizikové faktory rozvoje hypertenze

Věk

TK i riziko kardiovaskulárních chorob stoupá s věkem. Diastolický TK může začít klesat opět u pacientů přibližně ve věku nad 60 let, zatímco sTK u nich zůstává nezměněn nebo se dále zvyšuje.

U mužů ve věku od 24 do 74 let, je tří až čtyřnásobný nárůst počtu úmrtí na cévní mozkovou příhodu a koronární onemocnění každou dekádu života¹²⁸.

Pohlaví

Po většinu života je riziko kardiovaskulárních chorob vyšší u mužů než u žen, ačkoliv tento rozdíl se zmenšuje s rostoucím věkem a je vyšší pro ICHS než pro iktus. Po 75. roce života je toto riziko u obou pohlaví podobné¹²⁸.

Genetické faktory

Podíl genetické složky na vzniku esenciální hypertenze se odhaduje asi na 30%. Předpokládá se interakce několika genů. Jde pravděpodobně zejména o geny pro různé složky renin-angiotenzín-aldosteronového systému, systému kalikrein-kinin a sympatického nervového systému¹⁴³. Jako pozitivní rodinná anamnéza se hodnotí výskyt arteriální hypertenze, mozkové cévní příhody a náhlého úmrtí na kardiovaskulární příčiny u mužů do 55 let a u žen do 65 let věku u přímých příbuzných.

Diabetes mellitus

Arteriální hypertenze se vyskytuje až u 50% nemocných s DM. U DM 1. typu se setkáváme buď s esenciální hypertenzí nebo hypertenzí v důsledku diabetické nefropatie. Prevalence hypertenze stoupá s délkou trvání DM. Výskyt hypertenze je vázán především na DM 2. typu, kde je významné také současné působení vyšší tělesné hmotnosti¹⁴³.

Inzulínová rezistence

Zhoršená citlivost tkání na inzulín je zjišťovaná u 50% pacientů s hypertenzí a patří mezi nejdůležitější rizikové faktory. Na rozdíl od dyslipoproteinémie a glukózové intolerance nemá zatím jasně vysvětlenou příčinu. Velmi často je k inzulínové rezistenci (IR) připojena také hyperlipoproteinémie a břišní typ obezity¹⁴⁴.

Inzulínová rezistence přetrvává i přes efektivní farmakologické snížení TK. Protože IR obvykle není pozorována u pacientů se sekundární formou hypertenze, předpokládá se, že by mohla být jedním z vyvolávajících faktorů hypertenze^{145,146}.

Zvýšená tělesná hmotnost

Přírůstek hmotnosti je jedním z důležitých faktorů pro nárůst TK. Obezita je také rizikovým faktorem zprostředkujícím vztah mezi inzulínovou rezistencí a hypertenzí¹⁴⁴. Obezita může být spojena se zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému, zvýšenou plazmatickou hladinou vasokonstrikčního endotelínu-1 a snížením inzulínem indukované na endotelu závislé vasodilatace¹⁴⁵.

Již mírné snížení tělesné hmotnosti obézních pacientů snižuje TK, zvyšuje hypotenzivní účinek současně podávaných antihypertenziv a významně snižuje výskyt přidružených rizikových faktorů, jako jsou DM a dyslipidémie¹⁴⁷.

Kuchyňská sůl

Příjem kuchyňské soli přesahující potřebu organismu je jedním z významných činitelů působících na zvýšení TK. Požadavek na snížení přívodu kuchyňské soli v dietě nižší než 6 g je jedním ze základních nefarmakologických přístupů v léčbě hypertenze^{128,129}, nicméně pouze asi 60% pacientů je citlivých na příjem soli.

Podle Messerliho a spol. je korelace mezi příjmem soli, hypertrofií levé komory a mortality na CMP těsnější než mezi příjmem soli a TK. Je tedy možné, že sodíkové ionty mají škodlivý účinek na hypertenzi poškozené orgány nezávisle na výšce TK. Zvláště u starších pacientů se závažnou hypertenzí se ukazuje, že přetížení organismu sodíkem zvyšuje arteriální komplikace nezávisle na TK¹⁴⁸.

Alkohol

Řady epidemiologických studií prokázaly pozitivní korelaci konzumace alkoholu a hodnot TK. Účinek alkoholu na systémový TK je vysvětlován jak objemovým efektem tak i aktivací sympatického nervového systému. Po omezení denního příjmu alkoholu u naprosté většiny pacientů TK klesá. Zvláště v České republice je tento faktor významný, neboť konzumace zejména piva je v posledních letech stabilně na hodnotách 160-161 l na osobu a rok¹¹⁵.

Mnoho studií naopak prokázalo příznivý vliv pravidelné konzumace malého množství alkoholu na výskyt ICHS. Obecně denní užívání alkoholu snižuje riziko úmrtí na ICHS o 30-40 % ve srovnání s úplnými abstinenty¹²⁸. Práh relativně bezpečné denní konzumace alkoholu vycházející z populačních studií je 30 ml alkoholu u mužů a 20 ml alkoholu u žen.

Kouření

Klinické studie prokázaly, že mezi kuřáky cigaret je méně osob s hypertenzí než mezi nekuřáky. Vysvětlení je především v nižší tělesné hmotnosti kuřáků. Byl ale prokázán bezprostřední vzestup TK po vykouření cigarety, který trvá asi 30 minut. Jasná je však významná souvislost mezi kouřením a rizikem ICHS, zvláště u mladých lidí¹²⁸.

Dyslipidémie

Dyslipidémie nejeví přímou pozitivní korelaci k výskytu hypertenze. Hypercholesterolemie je však významným rizikovým faktorem aterosklerózy a spolu s hypertenzí riziko kardiovaskulárního onemocnění značně zvyšuje¹²⁸.

Socioekonomické faktory

Epidemiologické studie shodně ukazují, že lidé žijící v horších sociálně ekonomických poměrech mají hypertenzi častěji a jsou náchylnější ke vzniku ICHS. Je to z části důsledkem vyšší prevalence rizikových faktorů v jejich prostředí a nižší dostupností zdravotní péče. Mortalita souvisí s úrovní vzdělání a příjmu, s tím, zda má člověk zaměstnání nebo je nezaměstnaný, s chudobou a životním standardem. Přesná úloha jednotlivých faktorů je zatím nejasná, ale skutečnost, že SE gradient v mortalitě vzrostl se zvyšujícími se rozdíly v příjmech jak ve Velké Británii tak v USA, ukazuje na příčinnou, nikoli náhodnou souvislost^{82,149}.

5.1.5. DIAGNOSTIKA ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

5.1.5.1. Měření tlaku krve

Konvenční měření tlaku krve

Hodnoty TK se v běžné klinické praxi získávají nepřímou neinvazivní vyšetřovací metodou pomocí tonometru. V ordinacích praktických lékařů se používá klasický rtuťový sfygmomanometr a zhodnocení Korotkovových fenoménů, nebo digitální tonometry.

Měření TK mimo ordinaci lékaře:

Je známo, že TK u 20-35% hypertenzních pacientů je často vyšší při měření v ordinaci lékaře, zatímco v domácím prostředí dosahuje normálních hodnot. Tento fenomén se často označuje jako „hypertenze bílého pláště“ nebo „izolovaná klinická hypertenze“^{150,151}.

Rozdíl v hodnotách TK naměřeného v ordinaci a v domácím prostředí může být až 50 mmHg. Je zřejmé, že pokud průměrné hodnoty získané v domácím prostředí jsou normální, pak tyto hodnoty představují lepší a přesnější odhad pro stanovení rizika poškození cílových orgánů^{152,128}.

Léčba pacientů s tímto fenoménem pravděpodobně pacienta spíše zbytečně zatěžuje a kromě toho vede také k obecnému zvýšení nákladů na léky. V Belgické studii APTH mohla být antihypertenzní léčba přerušena u 26% pacientů měřených AMTK, oproti 7% ve skupině pacientů měřených klasickou metodou. Jako kritérium bezpečnosti léčby autoři zvolili jako zástupnou veličinu (surrogate end-point) nárůst hmoty LK¹⁵³.

Ambulantní monitorování TK

Jedná se o 24 hodinové měření TK, kdy se v pravidelných intervalech odečítají TK pacienta v průběhu pacientovy běžné činnosti. Vzhledem k vysokým nákladům je však toto vyšetření rezervováno pro speciální indikace jako je: neobvyklá variabilita TK měřeného při návštěvě lékaře, podezření na fenomén „bílého pláště“, podezření na izolovanou klinickou hypertenzi, zvláště tam, kde celkové kardiovaskulární riziko pacienta je nízké, podezření na epizody hypotenze, hypertenze rezistentní na léčbu, ověřování účinnosti nových léčiv a z výzkumných důvodů^{130,154}.

Normální hodnoty ambulantního monitorování TK, zjištěné jako celodenní průměr hodnot TK jsou v současnosti 125/80 mmHg¹³¹.

Domácí měření tlaku krve

Pravidelné měření TK samotným pacientem v domácím prostředí je podnětné pro většinu pacientů. Pomáhá při rozlišení mezi hypertenzí bílého pláště a trvalou hypertenzí, může zhodnotit odpověď na léčbu, může zlepšit adherenci pacienta k léčbě, může snížit náklady na léčbu¹⁵⁵. Jistou nevýhodou ale může být možná neurotizace u úzkostnějších pacientů.

Za horní limit hodnot TK měřeného v domácím prostředí ČSH považuje sTK < 135 mmHg a dTK < 85 mmHg^{151,156,157}.

5.1.5.2. Další vyšetření

ČSH doporučuje nutná a vhodná vyšetření, která mají za cíl odhalit výši hypertenze, její závažnost, přítomnost jiných rizikových faktorů a posoudit možnost přítomnosti sekundární hypertenze (*tabulka 5.1.-5.*).

Laboratorní biochemická vyšetření se kontrolují 1x za rok, podobně jako EKG, pokud nejsou klinické známky ukazující na vznik kardiovaskulárních nebo jiných orgánových komplikací¹³⁰.

Tabulka 5.1.-5. Vyšetření u arteriální hypertenze dle doporučení ČSH 2000 a 2004.

1. Vyšetření nutná u všech hypertoniků

Anamnéza včetně rodinné, gynekologické
Fyzikální vyšetření včetně palpce a auskultace periferních tepen
TK vleže, vstoje, na dolních končetinách při 1. vyšetření
Vyšetření moče a močového sedimentu
Na⁺, K⁺, kreatinin, glykémie
EKG
Celkový cholesterol (při cholesterolu nad 5,0* mmol/l), lipidové spektrum
Oční pozadí**

2. Vyšetření vhodná u některých skupin

Echokardiografie (posouzení hypertrofie LK) – déletrvající, těžká nebo rezistentní HT
RTG vyšetření hrudníku – těžší HT, susp. sekundární HT, současná ICHS, aortální vady
Kyselina močová v séru při léčbě diuretiky
Mikroalbuminurie u DM

* Doporučení ČSH z roku 1997 uváděla hodnotu 5,5 mmol/l.

EKG elektrokardiogram, LK levá komora srdeční, DM diabetes mellitus, HT hypertenze

** Dle doporučení ČSH z roku 2004 je toto vyšetření prováděno pouze u pacientů se závažnou hypertenzí

5.1.6. TERAPIE HYPERTENZE

Cílem léčby hypertenze je tedy nejen snížení TK, ale i dosažení maximální redukce celkového rizika kardiovaskulární mortality a morbidity.

5.1.6.1. Léčebné postupy

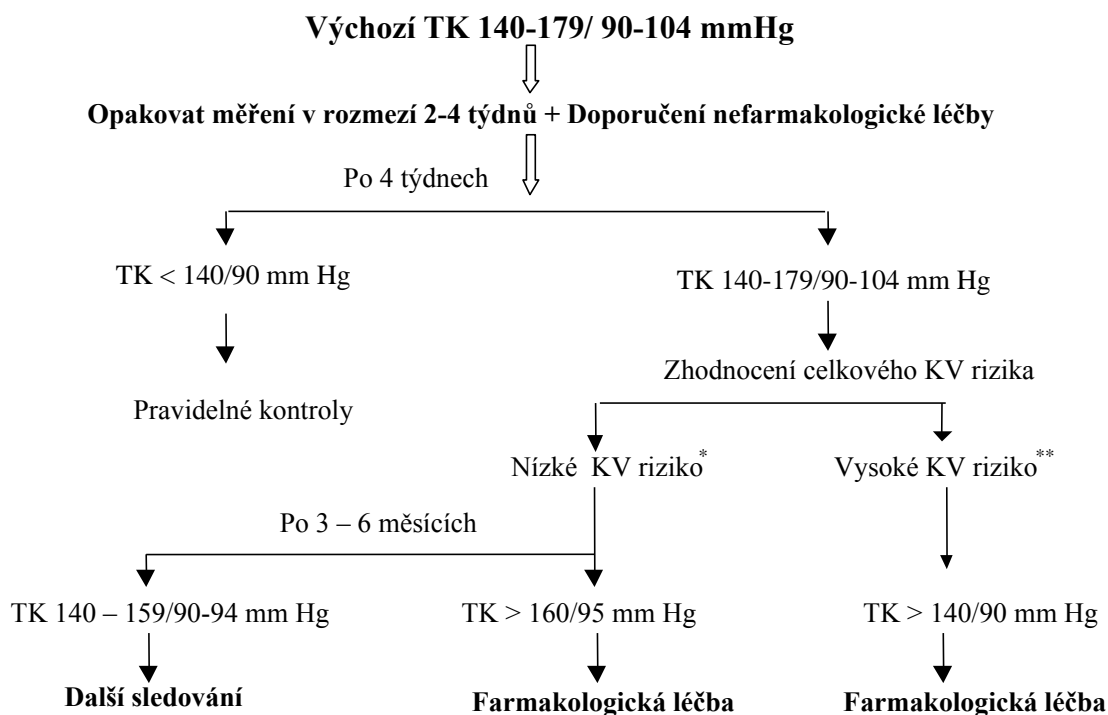
V současné době se léčbou snažíme dosáhnout normalizace TK, tj. jeho snížení pod hodnoty 140/90 mmHg, přičemž pro prognózu hypertenze je důležitější TK dosažený vhodnou léčbou než výchozí hodnota TK¹³⁰.

Schéma 5.1.-1. ukazuje postup pro zahájení antihypertenzní terapie dle doporučení WHO 1996, které bylo použito i v doporučeních ČSH z roku 1997.

Pokud měl pacient nízké riziko a TK 140-159/90-94 mmHg, bylo i po 6 měsících nefarmakologické léčby doporučováno další sledování bez farmakoterapie. V dalších doporučeních z roku 2000 byla již tato hranice posunuta na 140-149/90-94 mmHg.

U mladších pacientů a u pacientů s rizikem cerebrovaskulárních komplikací byl cílem TK 120-130/80 mmHg a u diabetiků hodnoty TK < 130/85 mmHg. U pacientů s parenchymatozním postižením ledvin a proteinurií < 1 g/24 hodin bylo doporučováno udržovat TK < 130/80 mmHg a u pacientů s proteinurií > 1 g/24 hodin dokonce TK < 125/75 mmHg¹³⁰.

Schéma 5.1.-1. Postup pro zahájení antihypertenzní terapie dle doporučení WHO 1996 a ČSH 1997.



* absolutní riziko ICHS v následujících 10 letech < 20% a bez orgánových poškození

** absolutní riziko ICHS v následujících 10 letech ≥ 20% nebo přítomnost orgánového poškození

Současná doporučení ČSH z roku 2004 vycházejí z doporučení ESH 2003 a JNC VII. Medikamentózní léčba je indikována okamžitě u pacientů se sTK ≥ 180 mmHg a dTK ≥ 110 mmHg. Medikamentózní léčba je také indikována u nemocných s vysokým normálním TK (130-139/85-89 mmHg) po prodělané cévní mozkové nebo koronární příhodě, s manifestní ICHS, chronickým renálním onemocněním, u diabetiků nebo u osob s kumulací rizikových faktorů. U ostatních pacientů s hypertenzí se zahájení terapie řídí výškou TK a přítomností rizikových faktorů poškození cílových orgánů a přítomností přidružených onemocnění (tabulka 5.1.-6.).

Tabulka 5.1.-6. Algoritmus léčby hypertenze dle ESH 2003.

	Krevní tlak/ hypertenze (mmHg)				
	Normální sTK 120-129 nebo dTK 80-84	Vysoký normální sTK 130-139 nebo dTK 85-89	Stupeň 1 sTK 140-159 nebo dTK 90-99	Stupeň 2 sTK 160-179 nebo dTK 100-109	Stupeň 3 sTK ≥ 180 nebo dTK ≥ 110
Ostatní RF a onemocnění v anamnéze					
I. Žádné další RF	Žádná intervence TK	Žádná intervence TK	Režimová opatření několik měsíců a pak farmakoterapie*	Režimová opatření	Farmakoterapie a režimová opatření
II. 1-2 RF	Režimová opatření	Režimová opatření	Režimová opatření	Režimová opatření	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření
III. ≥ 3 RF, TOD nebo DM	Režimová opatření	Farmakoterapie a režimová opatření	Farmakoterapie a režimová opatření	Farmakoterapie a režimová opatření	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření
IV. ACC	Farmakoterapie a režimová opatření	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření

* Pokud je preferováno pacientem a finančně únosné
sTK systolický tlak krve, dTK diastolický tlak krve, RF rizikové faktory, TOD poškození cílových orgánů (target organ damage), ACC přidružené klinické stavy včetně klinicky manifestních kardiovaskulárních chorob a ledvinných onemocnění (associated clinical conditions), DM diabetes mellitus

5.1.6.2. Nefarmakologická léčba hypertenze

Nefarmakologická léčba neboli režimová opatření jsou součástí léčby všech nemocných s hypertenzí. Změna životního stylu, zaměřená na eliminaci dříve jmenovaných RF, může účinně snížit TK bez nutnosti nasazení farmakoterapie, nebo může dávky léků výrazně snížit a dále snižuje výskyt nebo závažnost ostatních kardiovaskulárních rizikových faktorů. Navíc tato léčba nemá žádné nežádoucí účinky (na rozdíl od farmakologické) a zvyšuje pocit spokojenosti (dobrého bytí) pacientů a často je i méně nákladná⁴.

5.1.6.3. Farmakologická léčba hypertenze

Přístupy k farmakologické léčbě hypertenze se neustále mění. *Tabulka 5.1.-7.* ukazuje které skupiny antihypertenziv byly v jednotlivých doporučeních odborných společností považovány za léky první volby.

Tabulka 5.1.-7. Přehled léků první volby pro léčbu hypertenze podle jednotlivých doporučení odborných společností.

	Léky první volby
1988 JNC IV	Diuretika, beta-blokátory, ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů.
1993 JNC V¹⁵⁸	Diuretika, beta-blokátory.
1997 JNC VI	Diuretika, beta-blokátory u nekomplikované hypertenze. Ostatní skupiny v případě dalšího onemocnění (DM, chronické SS, IM, chronická renální insuficience).
1997 ČSH	Diuretika a beta-blokátory u starších osob a nekomplikované hypertenze. Ostatních 5 skupin (ACE inhibitory, alfa-blokátory, blokátory kalciových kanálů, AT ₁ blokátory, látky s přímým vasodilatačním účinkem) v případě kontraindikace, neúčinku nebo nežádoucích účinků uvedených dvou skupin, nebo v přítomnosti dalších onemocnění.
1999 WHO/ISH	6 skupin antihypertenziv (diuretika, beta-blokátory, ACE inhibitory, alfa-blokátory, blokátory kalciových kanálů, AT ₁ blokátory). Uvedeny jsou faktory ovlivňující výběr vhodného antihypertenziva.
2000 ČSH	Diuretika, beta-blokátory (ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů v případě kontraindikace, neúčinku nebo nežádoucích účinků uvedených dvou skupin, nebo v přítomnosti dalších onemocnění).
2003 WHO/ISH	Diuretika v monoterapii nebo kombinaci u všech hypertoniků bez současného onemocnění. Ostatní skupiny podle přítomnosti dalšího onemocnění a dalších faktorů ovlivňujících výběr léčiva.
2003 JNC VII	
2003 ESH	Diuretika, beta-blokátory, ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, AT ₁ blokátory. Uvedeny faktory ovlivňující výběr vhodného antihypertenziva.
2004 ČSH	5 skupin antihypertenziv (diuretika, beta-blokátory, ACE inhibitory, dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, AT ₁ blokátory). 3 skupiny antihypertenziv pouze v kombinacích (alfa-blokátory, centrálně působící látky, látky s přímým vasodilatačním účinkem). Uvedeny jsou indikace a kontraindikace hlavních skupin léčiv.

Principy farmakoterapie hypertenze

1) Antihypertenzní léčbu je třeba zahajovat postupně tak, aby se cílových hodnot krevního tlaku dosáhlo v průběhu několika týdnů.

2) Dosažení cílových hodnot monoterapií je možné pouze u 30-40% pacientů. U ostatních pacientů je nezbytná kombinace antihypertenziv.

3) V léčbě je nutno používat dlouhodobě účinkující přípravky zajišťující 24hodinovou kontrolu krevního tlaku při podávání jedenkrát denně¹⁴².

4) Léčba hypertenze je u naprosté většiny nemocných dlouhodobá, často doživotní. Vysazení léčiva u mírných forem hypertenze bez orgánových změn může vést k přetrvávání normotenze. Je však prokázáno, že u většiny pacientů dochází během 3-12 měsíců k opětovnému zvyšování hodnot TK¹⁵⁹.

5) Důraz na určení nejvhodnější skupiny antihypertenziv k zahájení léčby je pravděpodobně již překonán vzhledem k poznatku, že hlavní přínos z medikamentózní terapie hypertenze plyne z vlastního snížení TK.

V roce 2000 byla publikována metaanalýza dat téměř 75 000 hypertenzních pacientů z randomizovaných klinických studií, porovnávající dvě novější skupiny léčiv (ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů) se staršími skupinami (diuretika a beta-blokátory). Z hlediska vlivu na celkovou kardiovaskulární mortalitu metaanalýza neprokázala žádné významné rozdíly mezi lékovými skupinami nebo mezi skupinami starších a novějších léčiv. Co se týká specifických fatálních a nefatálních příhod, bylo užívání ACE inhibitorů spojeno s nižší incidencí ICHS než užívání blokátorů kalciových kanálů. Naopak užívání blokátorů kalciových kanálů bylo spojeno s nižší incidencí iktu ve srovnání s užíváním diuretik a beta-blokátorů⁷¹. Další metaanalýza Psatyho a spol. ukazuje, že žádná třída antihypertenziv nebyla dosud prokázána jako přínosnější ve srovnání se zahájením léčby diuretiky, jak ve snížení TK tak v prevenci srdečního selhávání¹⁶⁰.

Ve studii ALLHAT bylo více než 42 000 hypertoniků. Pacienti (z nichž 90% již užívalo antihypertenzní léčbu) byli randomizováni pro užívání diuretika (chlortalidon), alfa-blokátoru (doxazosin), ACE inhibitoru (lisinopril) nebo blokátoru kalciových kanálů (amlodipin). Alfa-blokátorová větev byla předčasně ukončena v důsledku zvýšeného rizika sekundárního výsledku - kombinovaného kardiovaskulárního onemocnění (nejčastěji srdečního selhání), ačkoliv nebyly zjištěny rozdíly ve výskytu koronárních příhod nebo v celkové mortalitě. Efekt dalších dvou léků ve srovnání s diuretikem byl identický. Některé rozdíly se projevíly při hodnocení sekundárních výsledků, zvláště vyšší riziko iktu u ACE inhibitorů u afroamerických pacientů a vyšší riziko srdečního selhání u ACE inhibitorů a blokátorů kalciových kanálů. Nižší ochrana ACE inhibitorem byla částečně vysvětlována nižším snížením TK (o 3 mmHg) ve srovnání s diuretikem¹⁶¹.

Účinnost jednotlivých antihypertenziv je ovlivňována řadou individuálních charakteristik jednotlivých pacientů. Je již dlouho známo, že renin-angiotenzinový systém (RAS) hraje významnou roli v řadě homeostatických procesů, především v regulaci TK, vodního a minerálního prostředí. Bylo prokázáno, že angiotenzin II se významnou měrou podílí na patofyziologii nejrůznějších kardiovaskulárních onemocnění, především hypertenze a chronického srdečního selhání¹⁴³. Bylo také zjištěno, že plazmatická reninová aktivita koreluje s incidencí infarktu myokardu. Význam tohoto zjištění spočívá v tom, že u různých podskupin pacientů dle jejich plazmatické reninové aktivity mají antihypertenziva různý účinek. Například thiazidová diuretika jsou účinnější u pacientů s nízkou reninovou aktivitou. A naopak beta-blokátory, ACE inhibitory a AT₁ blokátory jsou účinnější u pacientů s vysokou reninovou aktivitou.

Dalším důležitým faktorem je tělesná hmotnost. Tuhost arterií u obezních pacientů je způsobena především inzulinovou signální cestou, zatímco u hubených hypertoniků je

pravděpodobně určovaná mechanismem zahrnujícím noradrenalin. Tahle heterogenita se pak přenáší do různých účinků antihypertenzív. Ve studii SHEP byl také chlortalidon nejúčinnější u obézních pacientů, zatímco u štíhlejších pacientů byla jeho účinnost nízká. Předpokládá se, že vývoj hypertenze u těchto štíhlejších pacientů zahrnuje reninovou aktivitu, která je diuretika potencována¹⁶².

6) *Tabulka 5.1.-8.* ukazuje jasné a přesvědčivé indikace, pro které jsou některá antihypertenzíva upřednostňována na základě výsledků klinických studií, kde bylo prokázáno vyšší snížení mortality nebo morbidit a kontraindikace hlavních skupin antihypertenzív.

Tabulka 5.1.-8. Indikace a kontraindikace hlavních skupin antihypertenzív dle ČSH 2004.

Skupina antihypertenzív	Stavy podporující jejich užití	Kontraindikace	
		Absolutní	Relativní
Diuretika (thiazidová)	Městnavé srdeční selhání, HT u starších osob, Izolovaná systolická HT, HT u osob afrického původu	Dna	Těhotenství
Diuretika (kličková)	Renální insuficience, Městnavé srdeční selhání		
Diuretika (antagonisté aldosteronu)	Městnavé srdeční selhání, Pacienti po prodělaném infarktu myokardu	Renální selhání, Hyperkalémie	
Beta-blokátory	Angina pectoris, Stavy po infarktu myokardu, Městnavé srdeční selhání* (s titrací směrem nahoru), Těhotenství, Tachyarytmie	Astma, A-V blok (stupeň 2 nebo 3)	CHOPN, ICHDK, Sportovci a fyzicky aktivní pacienti
Blokátory kalciových kanálů (dihydropyridiny)	Pacienti ve vyšším věku, Izolovaná systolická hypertenze, Angina pectoris, Ischemická choroba dolních končetin, Aterosklerotické postižení karotid, Těhotenství		Tachyarytmie, městnavé srdeční selhání
Blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem)	Angina pectoris, Aterosklerotické postižení karotid, Supraventrikulární tachykardie	A-V blok (stupeň 2 nebo 3), městnavé srdeční selhání	
ACE inhibitory	Městnavé srdeční selhání, systolická dysfunkce levé komory, pacienti po infarktu myokardu, hypertrofie levé komory srdeční, nediabetická nefropatie, nefropatie u diabetu I. typu, Proteinurie	Těhotenství, Hyperkalémie, Bilaterální stenóza renálních tepen	
AT₁ blokátory	Nefropatie u diabetu 2. typu, Proteinurie, Hypertrofie levé komory srdeční, Městnavé srdeční selhání, kašel při užívání inhibitorů ACE	Těhotenství, Hyperkalémie, Bilaterální stenóza renálních tepen	
Alfa₁ blokátory	Benigní hypertrofie prostaty	Ortostatická hypotenze	Městnavé srdeční selhání

*CHOPN chronická obstrukční plicní nemoc, ICHDK ischemická choroba dolních končetin, A-V blok atrioventrikulární blok, * carvedilol, bisoprolol, retardovaný metoprolol sukcinát*

5.1.7. COMPLIANCE PACIENTA

Pacientova compliance s lékovou terapií může být definovaná jako rozsah dodržování předepsaného lékového režimu. Vzhledem k převážně nesymptomatickému průběhu této choroby je nesmírně důležitou součástí terapie, která často limituje její úspěšnost také motivace nemocného. Je nezbytná plná informovanost pacienta o nutnosti terapie, která je dlouhodobá, o závažnosti choroby a jejích možných komplikacích.

Nová americká doporučení JNC VII zdůrazňují význam dohody mezi lékařem a pacientem na cílovém TK a na vytvoření léčebného plánu.

Hlavní důsledky non-compliance:

- účinky po náhlém vysazení terapie (rebound fenomén) – klonidin, beta-blokátory
- období bez účinného působení léku (vynechání dávky léku s krátkou vs. dlouhou dobou působení)
- nadměrné účinky léku po opětovném zahájení léčby (alfa₁-blokátory, ACE inhibitory)
- finanční náklady na nevyužívané léky a léčbu zdravotních komplikací z neléčení

Faktory, které ovlivňují compliance s léčbou¹⁶³:

- 1) Vedlejší účinky
- 2) Komplexita léčebného režimu (počet léků, frekvence dávek, časování dávek)
- 3) Charakteristika pacienta (celkový stav, pohlaví, kouření/ spotřeba alkoholu)
- 4) Zdravotní systém (cena léků, počet návštěv u lékaře, čekací doba a doba cestování)
- 5) Compliance lékaře (odborné znalosti, informování pacienta, vytrvalost)
- 6) Typ onemocnění

5.2. PRAKTICKÁ ČÁST

5.2.1. CÍL STUDIE

Vzhledem k velkému počtu nemocných s hypertenzí, kteří jsou denně léčeni v ordinacích praktických lékařů, závisí záchyt a kontrola hypertenze v populaci velkou měrou právě na znalostech a terapeutických postupech praktických lékařů, u kterých je většina pacientů s hypertenzí dispenzarizována.

Cílem této studie bylo popsát vývoj v léčbě hypertenze u praktických lékařů v 90. letech, zjistit charakteristiky pacientů s hypertenzí, míru úspěšnosti kompenzace TK a typ předepisovaných antihypertenziv celkově i vzhledem k jednotlivým charakteristikám pacientů v letech 1992, 1996 a 1999.

5.2.2. METODIKA

Tato studie je součástí rozsáhlejšího projektu probíhajícího od roku 1990 na Farmaceutické fakultě a přebírá jeho metodiku, což umožňuje syntézu a zpracování rozsáhlé databáze hypertenzních pacientů.

Studie je retrospektivní průřezovou analýzou terapie hypertenze u pacientů praktických lékařů v České republice (ČR) v letech 1992, 1996 a 1999.

U 12 náhodně vybraných praktických lékařů působících v různých regionech ČR byly sbírány údaje rutinně shromažďované v písemné zdravotní dokumentaci pacientů.

Byly zaznamenávány údaje v letech 1992, 1996 a 1999. V těchto letech probíhaly i pilotní studie tohoto projektu proto byl tento výběr zachován i nadále, aby bylo možno do výsledné databáze zařadit i pacienty z těchto pilotních studií.

Zařazovací kritéria

Z kartotéky lékaře byli podle abecedního pořádku vybíráni všichni pacienti s diagnózou hypertenze.

Do studie byli vybráni pacienti s diagnózou esenciální hypertenze nejméně od roku 1992. Všichni pacienti museli mít alespoň jednou v každém sledovaném roce (1992, 1996, 1999) záznam o měření TK.

Vyřazovací kritéria

Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří během doby sledování zemřeli, nebo přestali být daným praktickým lékařem sledováni.

Sledované údaje:

- věk • pohlaví • hmotnost • výška • délka terapie • systolický a diastolický TK • předepisovaná antihypertenzíva • glykémie • celkový cholesterol • přidružená onemocnění

Věk

Pacienti byli rozděleni dle věku na dvě základní podskupiny:

Mladší pacienti < 65 let

Starší pacienti ≥ 65 let

Pro charakteristiku pacientů byl u všech pacientů použit jejich věk v posledním roce sledování (1999). Zařazení do určité věkové skupiny při analýze v jednotlivých letech odpovídalo příslušnému roku studie.

Body Mass Index

Tělesná výška a hmotnost byla sledována s cílem zjistit hmotnostní index BMI (Body Mass Index). Váha a výška pacienta byla hodnocena podle posledního záznamu v dokumentaci pacienta. *Tabulka 5.2.-1.* uvádí hodnocení tělesné hmotnosti dle výše BMI a výpočet hmotnostního indexu BMI.

Tabulka 5.2.-1. Hodnocení tělesné hmotnosti podle výše BMI.

Kategorie	Hodnoty BMI
Norma	< 25,0
Nadváha	25,0 - 29,9
Obezita	≥ 30,0

hmotnostní index (BMI): hmotnost [kg]/výška[m²]

Délka terapie

Délka antihypertenzní terapie byla vypočítávána od roku diagnózy do posledního roku sledování (1999). Pacienti byli pro analýzu rozděleni do dvou skupin dle délky terapie: < 12 let a ≥ 12 let. Hodnotu 12 let jsme zvolili přibližně podle průměrné délky terapie hypertenze v celém souboru, tak aby byl v obou skupinách přibližně stejný počet pacientů.

Tlak krve

Systolický a diastolický TK byl zaznamenáván ze všech měření v daném roce. Z těchto měření v pak byla vypočítána průměrná hodnota.

Za dostatečně kompenzovaný TK byla v roce 1992 považována hodnota sTK < 160 mmHg a hodnota dTK < 95 mmHg. V roce 1996 a 1999 byla za kompenzovaný TK považována hodnota sTK < 140 mmHg a dTK < 90 mmHg.

Pro další analýzu byli pacienti rozděleni dle průměrného TK ze všech měření provedených v daném roce do dvou skupin dle kompenzace TK:

Pacienti s kompenzovaným průměrným TK TK < 140/90 mmHg

Pacienti s nekompenzovaným průměrným TK TK ≥ 140/90 mmHg

Antihypertenzní terapie

U všech pacientů byla zaznamenávaná antihypertenzní terapie užívaná v daném roce. Pokud došlo v průběhu sledovaného roku ke změně antihypertenzní terapie byla zaznamenávána pouze poslední terapie v daném roce.

Jednotlivá antihypertenziva byla rozdělena do pěti základních skupin podle ATC klasifikace: antihypertenziva (C02), diuretika (C03), beta-blokátory (C07), blokátory kalciových kanálů (C08) a ACE inhibitory (C09A).

Cholesterol a glykémie

Hodnoty celkového cholesterolu a glykémie byly získány z dostupných laboratorních záznamů ve sledovaných letech. Pokud bylo v jednom roce více záznamů, dále jsme počítali s poslední hodnotou z těchto záznamů. Referenční hodnoty glykémie a celkového cholesterolu v jednotlivých letech ukazuje *tabulka 5.2.-2.*

Tabulka 5.2.-2. Hodnoty referenčních rozmezí glykémie a celkového cholesterolu v letech 1992, 1996 a 2000.

Biochemické parametry	Rok 1992	Rok 1996	Rok 2000*
Glykémie [mmol/l]	3,9 - 6,1	3,9 - 6,1	3,3 - 6,1
Celkový cholesterol [mmol/l]	4,3 - 5,8	4,0 - 5,2	do 5,2

**, Wagner, P., :Laboratorní referenční hodnoty, Triton, 2000, s.*

Pro analýzu byly vytvořeny skupiny pacientů dle hodnot glykémie a dle hodnot celkového cholesterolu podle horní hranice normálních hodnot platných od roku 1996:

Pacienti s normálními hodnotami glykémie	< 6,1 mmol/l
Pacienti s vyššími hodnotami glykémie	≥ 6,1 mmol/l
Pacienti s normálními hodnotami cholesterolu	< 5,2 mmol/l
Pacienti s vyššími hodnotami cholesterolu	≥ 5,2 mmol/l

Přidružená onemocnění

V souboru jsme sledovali výskyt několika nejčastějších onemocnění, která mají významnou předpovědní hodnotu z hlediska kardiovaskulárních komplikací HT.

Byl sledován výskyt těchto onemocnění:

- ischemická choroba srdeční (ICHS)
- cévní mozková příhoda (CMP)
- infarkt myokardu (IM)
- diabetes mellitus (DM)
- hyperlipoproteinemie (HLP)

V úvahu jsme brali všechny údaje o sledovaných přidružených onemocněních bez ohledu na dobu jejich vzniku a/nebo diagnózy do roku 1999. Analýza vztahu přidružených onemocnění k dalším faktorům antihypertenzní léčby pak byla vztahována pouze k údajům z roku 1999.

Statistická analýza

Kontinuální data byla vyjádřena průměrem a směrodatnou odchylkou (standard deviation, SD). Normalita dat byla předem testována Kolmogorov-Smirnov testem u všech kontinuálních dat a potvrdila předpoklad normálního rozdělení. Kategorická data byla vyjádřena počtem a procentuálním podílem z celku. Pro zjištění vzájemné závislosti kontinuálních proměnných jsme použili Pearsonovu korelaci (r).

Při srovnávání dvou skupin pacientů a určení statisticky významného rozdílu jsme použili:

u kontinuálních proměnných: t -test (včetně Levensova testu stejnoměrné variability)

u kategorických proměnných: χ^2 -test

Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné.

Pro zhodnocení kompenzace TK ve skupinách pacientů dle jednotlivých rizikových faktorů jsme použili modely logistické regrese, zahrnující pohlaví a věk (v intervalech 5 let) jako významné zavádějící faktory (confounders). Výsledky logistické regrese jsou uvedeny jako poměr šancí (Odds Ratio, OR) a 95% interval spolehlivosti (95% confidence interval, 95% CI). Statistická analýza byla provedena v programu SPSS 11.0 for Windows.

5.2.3. VÝSLEDKY

5.2.3.1. Základní charakteristika souboru

Do studie bylo zahrnuto celkem 862 pacientů, 47,6% mužů a 52,4% žen. Údaje z roku 1999 se nám však podařilo získat pouze u 619 (71,8%) pacientů, protože v dříve prováděných sběrech dat (243 pacientů) nebyl rok 1999 ještě sledován.

Základní charakteristiky tohoto souboru uvádí *tabulka 5.2.-3*. Průměrný věk v souboru byl $62,5 \pm 11,0$ let, muži byli průměrně o 4,5 roku mladší než ženy.

BMI a délka terapie

Průměrný pacient v souboru trpěl nadváhou (BMI $29,2 \pm 4,8$) a léčil se $13,4 \pm 6,3$ let pro hypertenzi. Ženy měly statisticky významně vyšší hodnoty BMI ($p = 0,048$) a delší dobu trvání terapie hypertenze ($p < 0,001$) než muži.

Tlak krve

Průměrný sTK se během sledovaného období snížil o 7,1 mmHg a dTK o 4,1 mmHg v roce 1992 a 1999. Ženy měly ve všech sledovaných letech statisticky významně vyšší sTK než muži. Diastolický TK byl u žen nižší než u mužů, ale statistické významnosti dosáhly tyto rozdíly pouze v roce 1996 ($p < 0,001$).

Pacientům byl průměrně 6x ročně změřen TK (minimální počet měření TK v daných letech byl 1x a maximální počet byl 19, 23 a 15 v 1992, 1996 a 1999).

Glykémie a cholesterol

Laboratorní hodnoty pro analýzu hladin glykémie a celkového cholesterolu byly dostupné v jednotlivých letech pouze u 56 – 70% pacientů. Průměrné hodnoty glykémie se podle získaných údajů u mužů a u žen nelišily a ani nevykazovaly ve sledovaném období žádné trendy. Zjistili jsme statisticky významnou pozitivní korelaci mezi hodnotami glykémie a BMI ve všech sledovaných letech (1992: $p = 0,002$; 1996: $p < 0,001$; 1999: $p < 0,001$). Hladina glykémie také významně pozitivně korelovala s délkou terapie (1992: $p = 0,002$; 1996: $p < 0,001$; 1999: $p < 0,028$). Tedy pacienti s vyššími hladinami glykémie měli také vyšší hodnoty BMI a byli déle léčeni pro HT.

Průměrné hodnoty celkového cholesterolu v souboru byly ve všech letech výrazně nad doporučovanou hodnotou (1992: 6,1 mmol/l, 1996: 6,2 mmol/l, 1999: 5,9 mmol/l). Hodnoty celkového cholesterolu byly u žen v letech 1996 a 1999 významně vyšší než u mužů.

Přidružená onemocnění

V souboru bylo 73,4% pacientů s hyperlipoproteinémií v anamnéze. Celkem 32,4% pacientů mělo diagnostikovanou ICHS a 24,4% pacientů mělo diabetes mellitus. Významné rozdíly v prevalenci sledovaných onemocnění u mužů a žen byly pouze u IM, kde tuto anamnézu mělo 11,2% mužů a 4,4% žen ($p < 0,001$).

Tabulka 5.2.-3. Charakteristika jednotlivých parametrů u celého souboru a zvláště u mužů a u žen.

charakteristika	n	celkem	muži	ženy	p [†]
celkový počet [†]	862	862	410 (47,6)	452 (52,4)	-
věk	862	62,5 (11,0)	60,1 (10,4)	64,6 (11,0)	< 0,001
BMI	782	29,2 (4,8)	28,9 (4,4)	29,6 (5,2)	0,048
délka terapie	810	13,4 (6,3)	12,4 (5,5)	14,4 (6,9)	< 0,001
sTK 92	862	150,0 (13,7)	148,2 (13,0)	151,6 (14,1)	< 0,001
dTK 92	862	90,1 (6,8)	90,1 (6,9)	90,0 (6,6)	0,765
sTK 96	862	146,3 (12,9)	145,1 (12,0)	147,3 (13,5)	0,011
dTK 96	862	88,4 (6,9)	89,6 (6,6)	87,2 (7,0)	< 0,001
sTK 99	619	142,9 (13,3)	141,0 (13,2)	144,7 (13,2)	< 0,001
dTK 99	619	86,0 (5,7)	86,1 (5,7)	86,0 (5,7)	0,835
počet měření TK 92	862	6,0 (3,0)	5,9 (2,9)	6,1 (3,1)	0,383
počet měření TK 96	862	6,7 (3,2)	6,7 (3,1)	6,8 (3,2)	0,787
počet měření TK 99	619	6,3 (2,6)	6,2 (2,5)	6,4 (2,6)	0,224
glykémie 92	505	5,8 (1,8)	5,8 (1,7)	5,9 (1,9)	0,348
glykémie 96	604	5,8 (1,8)	5,8 (1,7)	5,9 (1,8)	0,353
glykémie 99	408	6,1 (2,0)	6,0 (1,9)	6,1 (2,1)	0,540
cholesterol 92	486	6,1 (1,2)	6,1 (1,1)	6,1 (1,2)	0,941
cholesterol 96	588	6,2 (1,2)	6,1 (1,1)	6,3 (1,3)	0,011
cholesterol 99	399	5,9 (1,1)	5,8 (1,1)	6,1 (1,1)	0,001
DM [†]	862	210 (24,4)	100 (24,4)	110 (24,3)	0,985
ICHS [†]	862	279 (32,4)	125 (30,5)	154 (34,0)	0,262
CMP [†]	862	33 (3,8)	17 (4,1)	16 (3,5)	0,643
HLP [†]	862	633 (73,4)	310 (75,6)	323 (71,5)	0,169
IM [†]	862	66 (7,7)	46 (11,2)	20 (4,4)	< 0,001

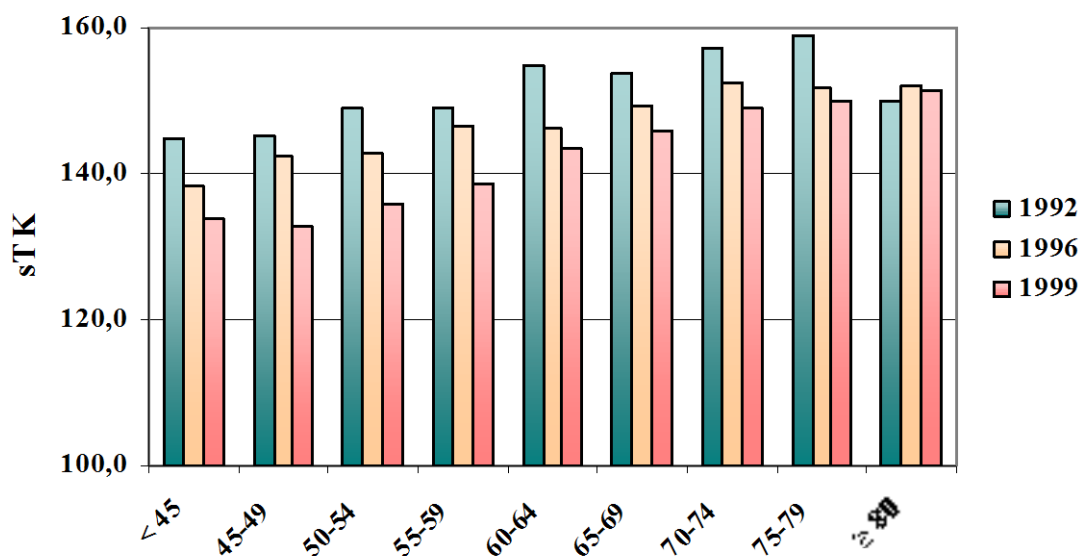
n = počet údajů, u kontinuálních proměnných je stanoven průměr (standardní odchylka, SD) a t-test, u kategoriálních proměnných[†] je stanoven počet (%) a χ^2 test, p = hladina významnosti příslušného testu pro danou proměnnou, BMI Body Mass Index, TK tlak krve, ICHS ischemická choroba srdeční, CMP cévní mozková příhoda

5.2.3.2. Analýza hodnot tlaku krve

Závislost průměrného tlaku krve na věku pacientů

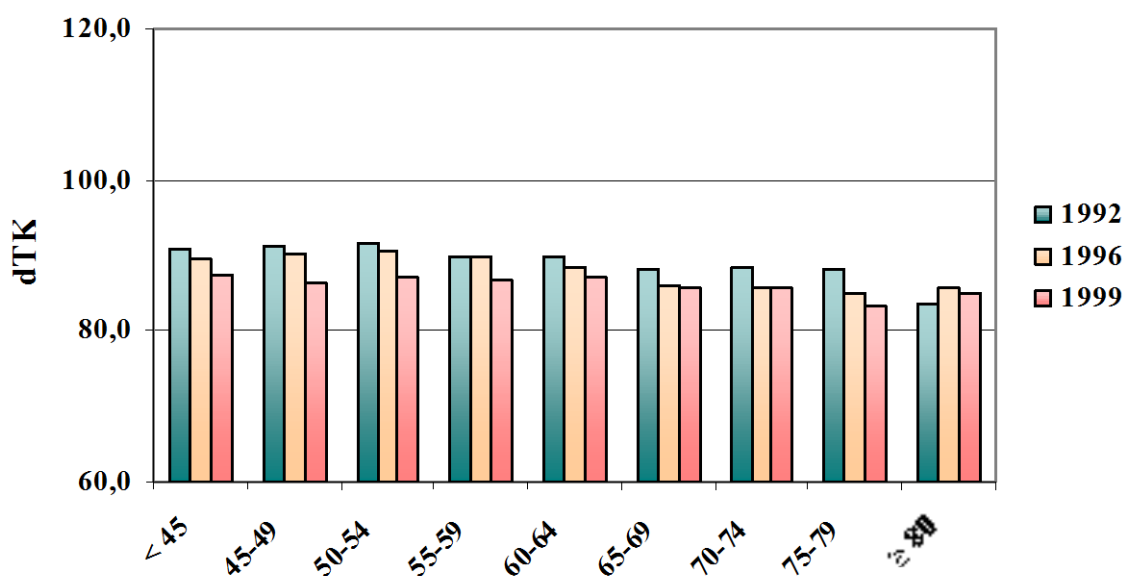
Celý soubor jsme rozdělili na 9 věkových skupin (á 5 let) a sledovali jsme výšku průměrného sTK a dTK v těchto skupinách v jednotlivých letech. I přes farmakologickou léčbu sTK stoupal výrazně se stoupajícím věkem pacientů ve všech sledovaných letech, nicméně je možné pozorovat výrazný trend ke snižování sTK v jednotlivých věkových kategoriích od roku 1992 do roku 1999 (graf 5.2.-1.).

Graf 5.2.-1. Průměrný systolický TK dle věku (á 5 let) v letech 1992, 1996 a 1999.



K mírnému zvyšování hodnot docházelo i u dTK, ale pouze do určitého věku pacientů. Přibližně od 60 let věku pak lze pozorovat souvislý pokles dTK pro jednotlivé věkové kategorie (graf 5.2.-2.). Stejně jako sTK, klesal i průměrný dTK v každé věkové kategorii v jednotlivých sledovaných letech.

Graf 5.2.-2. Průměrný diastolický TK dle věku (á 5 let) v letech 1992, 1996 a 1999.



Závislost tlaku krve na věku a pohlaví

Tabulka 5.2.-4. ukazuje, že průměrný TK u jednotlivých pacientů byl v našem souboru významně závislý na pohlaví a věku. Starší pacienti, ≥ 65 let, měli významně vyšší sTK a nižší dTK a to ve všech sledovaných letech ($p < 0,001$). Starší ženy měly významně vyšší zejména sTK než starší muži. Mladší muži měli naopak tendenci k vyššímu dTK ve srovnání s mladšími ženami. Další analýzy jsme proto upravovali pro tyto dva faktory.

Tabulka 5.2.-4. Průměrný systolický a diastolický TK podle věku a pohlaví v roce 1992, 1996, 1999.

			počet	sTK			dTK		
				průměr	p^*	p^{**}	průměr	p^*	p^{**}
1992	< 65 let	muži	355	147,7 (12,9)	0,187		90,8 (6,8)	0,654	
		ženy	308	149,0 (13,3)			90,6 (6,6)		
	≥ 65 let	muži	55	151,8 (13,1)	0,012	< 0,001	85,9 (6,1)	0,005	< 0,001
		ženy	144	157,3 (14,1)			88,8 (6,5)		
1996	< 65 let	muži	315	143,8 (11,4)	0,838		90,5 (6,6)	0,002	
		ženy	257	144,0 (12,6)			88,7 (7,0)		
	≥ 65 let	muži	95	149,5 (12,8)	0,191	< 0,001	86,8 (5,9)	0,060	< 0,001
		ženy	195	151,7 (13,4)			85,3 (6,4)		
1999	< 65 let	muži	191	138,0 (12,1)	0,524		86,9 (5,3)	0,691	
		ženy	152	138,8 (11,9)			86,7 (5,5)		
	≥ 65 let	muži	99	146,5 (13,4)	0,039	< 0,001	84,4 (6,1)	0,196	< 0,001
		ženy	177	149,8 (12,2)			85,4 (5,7)		

p^* hladina významnosti t-testu pro vztah mezi pohlavími v dané kategorii

p^{**} hladina významnosti t-testu pro vztah mezi věkovými skupinami v dané kategorii

Kompensace tlaku krve

V roce 1992 podle tehdejší definice hypertenze $\geq 160/95$ mmHg, mělo v našem souboru kompenzováno TK 68,1% pacientů. Podle novější definice, platné od roku 1993, však v roce 1996 mělo TK kompenzováno pouze 24,9% pacientů. V roce 1999 se počet pacientů s kompenzovaným TK zvýšil na 36,1% (tabulka 5.2.-5.).

Pokud bychom brali v úvahu ve všech letech pouze novější definici hypertenze, pak by bylo možné konstatovat, že se počet pacientů s kompenzovaným sTK i dTK výrazně během sledovaného období zvyšoval.

Tabulka 5.2.-5. Kompensace tlaku krve v celém souboru v jednotlivých letech.

	TK	sTK	dTK
1992a	587 (68,1)	676 (78,4)	687 (79,7)
1992	138 (16,0)	170 (19,7)	411 (47,7)
1996	215 (24,9)	258 (29,9)	487 (56,5)
1999	224 (36,2)	248 (40,1)	461 (74,5)

1992a kompenzace TK dle definice hypertenze $\geq 160/95$ mmHg

1992, 1996, 1999 kompenzace TK dle definice hypertenze $\geq 140/90$ mmHg

V našem souboru bylo i přes farmakologickou léčbu 46 (5,3%) a 23 (3,7%) pacientů v roce 1996 a 1999, kteří splňovali kritéria pro nekontrolovanou izolovanou systolickou hypertenzi (TK \geq 140 mmHg a $<$ 90 mmHg). Tito pacienti byli také významně starší než průměr souboru (1996: 70,7 let; 1999: 74,6 let).

Kompenzace tlaku krve podle jednotlivých charakteristik

Po úpravě pro věk se podíl pacientů s kompenzovaným TK mezi muži a ženami nelišil (tabulka 5.2.-6.). Ve všech letech měli pacienti nad 65 let významně méně kompenzovaný TK než mladší pacienti. Pacienti, kteří byli léčeni déle pro hypertenzi, měli hůře kompenzovaný TK, a to i po úpravě pro věk a pohlaví. Pacienti s vyššími hladinami glykémie měli také nižší kompenzaci TK, tento vztah byl však statisticky významný jen v roce 1999. Pacienti s kombinovanou terapií měli také významně horší kompenzaci TK ve srovnání s pacienty s monoterapií.

Tabulka 5.2.-6. Kompenzace celkového TK v letech 1992, 1996, 1999 (upraveno pro věk a pohlaví).

TK	1992*			1996			1999		
	počet (%)	OR	95% CI	počet (%)	OR	95% CI	počet (%)	OR	95% CI
muži [†]	73 (17,8)			99 (24,1)			123 (42,4)		
ženy [†]	65 (14,4)	0,94	[0,64; 1,36]	116 (25,7)	1,26	[0,91; 1,73]	101 (30,7)	0,76	[0,54; 1,08]
věk $<$ 65 let [‡]	120 (18,1)			160 (28,0)			165 (48,1)		
\geq 65 let [‡]	18 (9,0)	0,47	[0,27; 0,79]	55 (19,0)	0,58	[0,41; 0,82]	59 (21,4)	0,31	[0,22; 0,45]
BMI norma	24 (17,8)	reference		40 (29,6)	reference		39 (43,8)	reference	
nadváha	64 (18,8)	1,02	[0,60; 1,73]	81 (23,8)	0,73	[0,46; 1,14]	97 (39,3)	0,61	[0,36; 1,05]
obezita	49 (16,0)	0,84	[0,49; 1,45]	74 (24,2)	0,72	[0,46; 1,15]	77 (33,8)	0,5	[0,29; 0,86]
d.t. $<$ 12 let	124 (18,8)			138 (24,6)			138 (45,7)		
\geq 12 let	8 (5,8)	0,37	[0,17; 0,78]	62 (24,9)	1,24	[0,86; 1,79]	71 (26,5)	0,63	[0,43; 0,93]
Gly $<$ 6,1 ^{††}	76 (20,2)			111 (24,6)			141 (50,0)		
\geq 6,1 ^{††}	19 (14,7)	0,8	[0,46; 1,41]	27 (17,8)	0,78	[0,48; 1,26]	27 (21,4)	0,3	[0,18; 0,49]
Chol $<$ 5,2 ^{††}	25 (22,3)			39 (29,8)			46 (40,7)		
\geq 5,2 ^{††}	68 (18,2)	0,77	[0,45; 1,30]	100 (21,9)	0,66	[0,43; 1,03]	121 (42,3)	1,19	[0,74; 1,90]
monoterapie	55 (19,2)	reference		91 (30,7)	reference		99 (52,4)	reference	
bez terapie	3 (14,3)	0,6	[0,17; 2,14]	4 (66,7)	4,14	[0,72; 23,61]	5 (62,5)	1,22	[0,28; 5,44]
diterapie	55 (18,6)	1,11	[0,72; 1,70]	59 (26,7)	0,96	[0,64; 1,43]	53 (30,1)	0,44	[0,28; 0,70]
triterapie	23 (12,2)	0,64	[0,37; 1,08]	46 (26,7)	0,56	[0,37; 0,84]	45 (26,9)	0,42	[0,26; 0,66]
kvartoterapie	2 (2,9)	0,14	[0,03; 0,61]	13 (14,9)	0,43	[0,22; 0,81]	21 (33,3)	0,55	[0,29; 1,02]
kvintoterapie	0	NA	NA	2 (18,2)	0,64	[0,13; 3,08]	1 (7,1)	0,11	[0,01; 0,86]

[†] upraveno pouze pro věk (kategorie á 5 let), [‡] upraveno pouze pro pohlaví

^{††} mmol/l

*kompenzaci TK pro rok 1992 jsme posuzovali vzhledem k novější definici hypertenze \geq 140/90 mm Hg.

Počet – počet pacientů s kompenzovaným TK, BMI Body Mass Index, d.t. délka terapie, gly glykémie, chol celkový cholesterol

Dále jsme porovnávali zvláště kompenzaci sTK a kompenzaci dTK. Závislost sTK na rizikových faktorech se nejvýrazněji projevila v roce 1999 (tabulka 5.2.-7.). Pacienti nad 65 let, obézní pacienti a pacienti s vyššími hodnotami glykémie měli výrazně méně kompenzovaný sTK než srovnávací skupiny bez těchto rizikových faktorů. Pacienti

s kombinovanou antihypertenzní terapií měli také nižší kompenzaci sTK ve srovnání s pacienty s monoterapií.

Tabulka 5.2.-7. Kompenzace systolického TK v roce 1992, 1996 a 1999 (upraveno pro věk a pohlaví).

sTK	1992			1996			1999		
	počet (%)	OR	95% CI	počet (%)	OR	95% CI	počet (%)	OR	95% CI
muži [†]	91 (22,2)			123 (30,0)			138 (47,6)		
ženy [†]	79 (17,5)	0,92	[0,65; 1,30]	135 (29,9)	1,26	[0,92; 1,71]	110 (33,4)	0,73	[0,51; 1,03]
věk < 65 let [‡]	151 (22,8)			202 (35,3)			188 (54,8)		
≥ 65 let [‡]	19 (9,5)	0,37	[0,22; 0,62]	56 (19,3)	0,42	[0,30; 0,60]	60 (21,7)	0,24	[0,17; 0,35]
BMI norma	31 (23,0)	reference		42 (31,1)	reference		41 (46,1)	reference	
nadváha	78 (22,9)	0,94	[0,57; 1,53]	100 (29,3)	0,88	[0,56; 1,39]	110 (44,5)	0,65	[0,37; 1,12]
obezita	59 (19,3)	0,75	[0,46; 1,25]	95 (31,0)	0,94	[0,60; 1,48]	86 (37,7)	0,50	[0,29; 0,87]
d.t. < 12 let	153 (22,8)			175 (31,2)			155 (51,3)		
≥ 12 let	9 (6,5)	0,33	[0,16; 0,67]	67 (26,9)	1,11	[0,77; 1,58]	78 (29,1)	0,63	[0,43; 0,92]
Gly < 6,1 ^{††}	94 (25,0)			146 (32,2)			158 (65,0)		
≥ 6,1 ^{††}	24 (18,6)	0,81	[0,48; 1,36]	30 (19,7)	0,65	[0,41; 1,04]	32 (25,4)	0,28	[0,17; 0,46]
Chol < 5,2 ^{††}	28 (25,0)			44 (33,6)			56 (49,6)		
≥ 5,2 ^{††}	87 (23,3)	0,91	[0,55; 1,50]	133 (29,1)	0,82	[0,53; 1,27]	132 (46,2)	0,96	[0,60; 1,55]
monoterapie	66 (23,1)	reference		114 (38,5)	reference		104 (55,0)	reference	
bez terapie	4 (19,0)	0,65	[0,21; 2,07]	4 (66,7)	2,83	[0,48; 16,62]	5 (62,5)	1,04	[0,23; 4,74]
diterapie	65 (22,0)	1,12	[0,75; 1,68]	64 (29,0)	0,83	[0,56; 1,22]	64 (36,4)	0,55	[0,35; 0,86]
triterapie	32 (17,0)	0,76	[0,47; 1,22]	59 (24,6)	0,56	[0,38; 0,83]	50 (29,9)	0,45	[0,28; 0,72]
kvartoterapie	3 (4,4)	0,18	[0,05; 0,58]	14 (16,1)	0,34	[0,18; 0,64]	23 (36,5)	0,58	[0,31; 1,09]
kvintoterapie	0	NA	NA	2 (18,2)	0,52	[0,11; 2,53]	1 (7,1)	0,10	[0,01; 0,85]
sestoterapie	0	NA	NA	1 (100,0)	NA	NA	1 (50,0)	NA	NA

[†] upraveno pouze pro věk (kategorie á 5 let), [‡] upraveno pouze pro pohlaví

^{††} mmol/l

*kompenzaci TK pro rok 1992 jsme posuzovali vzhledem k novější definici hypertenze ≥ 140/90 mm Hg.

Počet = počet pacientů s kompenzovaným TK, BMI Body Mass Index, d.t. délka terapie, gly glykémie, chol celkový cholesterol

Kompenzace dTK měla odlišný charakter od kompenzace sTK (tabulka 5.2.-8.). Starší pacienti (nad 65 let) měli na rozdíl od sTK výrazně lépe kompenzovaný dTK než mladší pacienti. Také ženy měly tendenci k lepší kompenzaci dTK než muži a to nezávisle na věku.

Další rizikové faktory jako obezita, vyšší hladina glykémie a celkového cholesterolu byly spojeny s horší kompenzací dTK. Pacienti s kombinovanou antihypertenzní terapií měli v letech 1992 a 1996 hůře kompenzovaný dTK než pacienti s monoterapií, nicméně tento vztah v roce 1999 již nebyl statisticky významný.

Tabulka 5.2.-8. Kompenzace diastolického TK v roce 1992, 1996 a 1999 (upraveno pro věk a pohlaví).

dTK	1992			1996			1999		
	počet (%)	OR	95% CI	počet (%)	OR	95% CI	počet (%)	OR	95% CI
muži [†]	192 (46,8)			207 (50,5)			212 (73,1)		
ženy [†]	219 (48,5)	0,93	[0,70; 1,22]	280 (61,9)	1,35	[1,02; 1,79]	249 (75,7)	1,06	[0,73; 1,53]
věk < 65 let [‡]	281 (42,4)			279 (48,8)			243 (70,8)		
≥ 65 let [‡]	130 (65,3)	2,64	[1,88; 3,70]	208 (71,7)	2,50	[1,84; 3,41]	218 (79,0)	1,53	[1,05; 2,24]
BMI norma	71 (52,6)	reference		89 (65,9)	reference		74 (83,1)	reference	
nadváha	13 (50,7)	0,97	[0,64; 1,45]	173 (50,7)	0,57	[0,37; 0,87]	180 (72,9)	0,58	[0,31; 1,10]
obezita	131 (42,8)	0,7	[0,463; 1,06]	167 (54,6)	0,65	[0,42; 0,99]	169 (74,1)	0,61	[0,33; 1,16]
d.t. < 12 let	331 (49,3)			280 (49,9)			220 (72,8)		
≥ 12 let	57 (41,3)	0,56	[0,38; 0,83]	169 (67,9)	1,70	[1,22; 2,36]	195 (72,8)	0,86	[0,58; 1,28]
Gly < 6,1 ^{††}	186 (49,5)			214 (47,3)			214 (75,9)		
≥ 6,1 ^{††}	60 (46,5)	0,81	[0,54; 1,22]	90 (59,2)	1,38	[0,94; 2,03]	82 65,1 ()	0,55	[0,34; 0,87]
Chol < 5,2 ^{††}	64 (57,1)			67 (51,1)			85 (75,2)		
≥ 5,2 ^{††}	165 (44,1)	0,59	[0,39; 0,91]	222 (48,6)	0,87	[0,59; 1,29]	207 (72,4)	0,84	[0,51; 1,38]
monoterapie	152 (53,1)	reference		181 (61,1)	reference		150 (79,4)	reference	
bez terapie	11 (52,4)	1,04	[0,42; 2,56]	4 (66,7)	1,45	[0,25; 8,30]	7 (87,5)	1,95	[0,23; 16,40]
diterapie	157 (53,2)	0,88	[0,63; 1,23]	142 (64,3)	0,87	[0,59; 1,27]	128 (72,7)	0,63	[0,39; 1,04]
triterapie	67 (35,6)	0,45	[0,30; 0,66]	116 (48,3)	0,49	[0,34; 0,70]	121 (72,5)	0,6	[0,37; 1,00]
kvartoterapie	24 (35,3)	0,4	[0,23; 0,70]	37 (42,5)	0,36	[0,22; 0,60]	46 (73,0)	0,64	[0,33; 1,25]
kvintoterapie	0	NA	NA	7 (63,6)	0,73	[0,20; 2,65]	9 (64,3)	0,37	[0,12; 1,19]
sestoterapie	0	NA	NA	0	NA	NA	0	NA	NA

[†] upraveno pouze pro věk (kategorie á 5 let), [‡] upraveno pouze pro pohlaví

^{††} mmol/l

*kompenzaci TK pro rok 1992 jsme posuzovali vzhledem k novější definici hypertenze ≥ 140/90 mmHg.

Počet = počet pacientů s kompenzovaným TK, BMI Body Mass Index, d.t. délka terapie, gly glykémie, chol celkový cholesterol

Kompenzace tlaku krve ve vztahu k přidruženým onemocněním

V našem souboru jsme zaznamenali výskyt alespoň jednoho ze sledovaných onemocnění u 85,4% pacientů. Nejčastěji se jednalo o ICHS, DM a HLP. Výskyt těchto onemocnění uvádíme jen jako anamnestický údaj na konci sledovaného období, tj. v roce 1999 (tabulka 5.2.-9.).

Pacienti s IM v anamnéze měli 1,98krát častěji kompenzovaný celkový TK a 3,1krát kompenzovaný dTK než pacienti bez této anamnézy a to i po úpravě pro věk a pohlaví. Také pacienti s ICHS v anamnéze měli významně lépe kompenzovaný dTK než pacienti bez ICHS a tato tendence, i když statisticky nevýznamná, se projevila i pro celkový TK. Naopak pacienti s DM a CMP měli tendenci spíše k horší kompenzaci TK ve srovnání s ostatními pacienty v souboru.

Tabulka 5.2.-9. Kompenzace TK u přidružených onemocnění v roce 1999 (upraveno pro věk a pohlaví).

1999	TK			sTK			dTK		
	počet (%)	OR	95% CI	počet (%)	OR	95% CI	počet (%)	OR	95% CI
DM	36 (23,4)	0,51	[0,33; 0,78]	41 (26,6)	0,51	[0,33; 0,79]	117 (76,0)	1,05	[0,68; 1,61]
ICHS	62 (30,0)	1,62	[0,76; 3,47]	65 (31,4)	1,05	[0,70; 1,57]	168 (81,2)	1,60	[1,04; 2,47]
CMP	2 (8,3)	0,23	[0,05; 1,00]	2 (5,3)	0,20	[0,04; 0,90]	14 (58,3)	0,39	[0,17; 0,91]
HLP	168 (38,7)	1,08	[0,72; 1,60]	187 (43,1)	1,07	[0,72; 1,59]	317 (73,0)	0,84	[0,55; 1,27]
IM	23 (48,9)	1,98	[1,05; 3,75]	24 (51,1)	1,88	[0,98; 3,61]	42 (89,4)	3,10	[1,20; 8,03]

pzn: celkem 619 pacientů, počet – počet pacientů s kompenzovaným TK ve skupině pacientů s přidruženým onemocněním

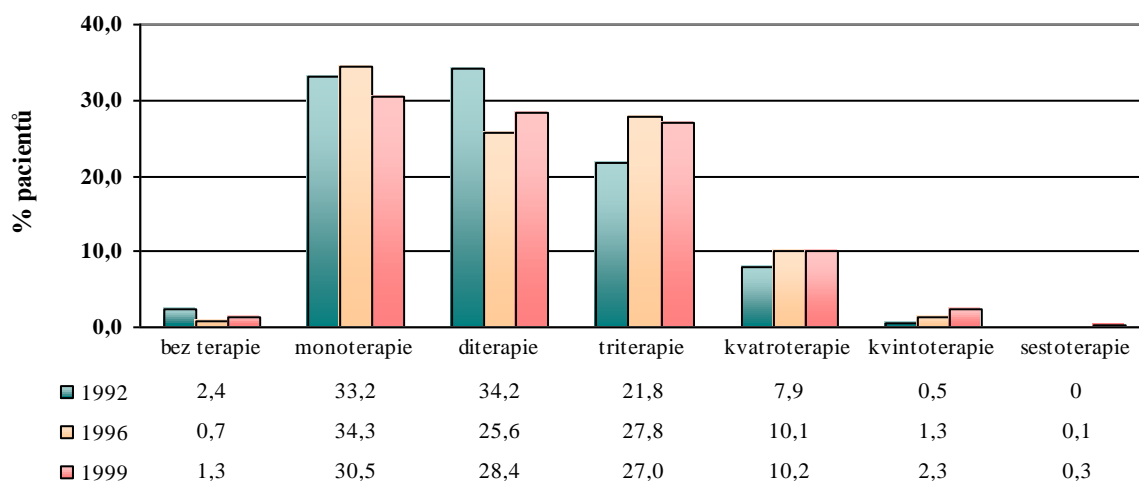
Tlak krve u pacientů s přítomností DM podle doporučení ČSH by měl být snížen až na hodnoty < 130/85 mmHg. V našem souboru bylo dosaženo tohoto TK pouze u 8 pacientů (5,2%) z celkového počtu 154 diabetiků (sTK 9; 5,8% a dTK u 75; 48,7% pacientů).

5.2.3.3. Analýza trendů v preskripci antihypertenziv

Frekvence užívání kombinované antihypertenzní terapie

Nejvíce pacientů užívalo pouze monoterapii nebo kombinaci dvou antihypertenziv. Nicméně v roce 1996 a 1999 se zvyšovala tendence k terapii kombinací tří, čtyř a pěti antihypertenziv (graf 5.2.-3.).

Graf 5.2.-3. Kombinace jednotlivých antihypertenziv v letech 1992, 1996, 1999.



Závislost počtu antihypertenzív na pohlaví a věku

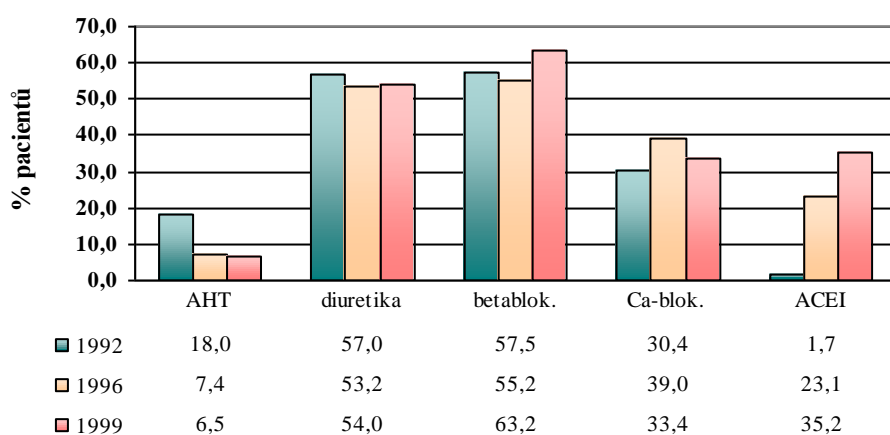
Při sledování vztahu počtu užívaných antihypertenzív na pohlaví jsme nezjistili žádný statistický významný vztah, tj. mezi muži a ženami nebyl rozdíl ve frekvenci užívání určitého počtu antihypertenzív.

Starší pacienti, nad 65 let, užívali častěji než mladší pacienti kombinaci dvou antihypertenzív (1992: OR 1,48 [95% CI 1,06; 2,07], 1996: OR 2,09 [95% CI 1,51; 2,89]) a tří antihypertenzív (1999: OR 1,67 [95% CI 1,16; 2,41]). Naopak mladší pacienti častěji než starší pacienti užívali monoterapii (1996: OR 0,61 [95% CI 0,44; 0,84]).

Frekvence užívání jednotlivých skupin antihypertenzív

Graf 5.2.-4. znázorňuje užívání jednotlivých skupin antihypertenzív. Nejvíce pacientů ve všech sledovaných letech užívalo beta-blokátory a diuretika (více než 50% všech pacientů). Užívání beta-blokátorů v roce 1996 pokleslo oproti roku 1992 i 1999 a naopak se výrazně zvýšilo užívání blokátorů kalciových kanálů a ACE inhibitorů. Užívání blokátorů kalciových kanálů pak v roce 1999 opět pokleslo, zatímco užívání ACE inhibitorů se nadále výrazně zvyšovalo.

Graf 5.2.-4. Podíl pacientů užívajících látky jednotlivých skupin antihypertenzív roce 1992, 1996, 1999.



Zastoupení antihypertenzív v monoterapii a kombinované terapii

Tabulka 5.2.-10. ukazuje procentuální zastoupení jednotlivých skupin antihypertenzív v monoterapii a kombinované terapii. V monoterapii i diterapii byly nejčastěji používanými látkami beta-blokátory. V kombinaci tří a více antihypertenzív byla diuretika používaná u více než 90% pacientů.

Podíl kalciových blokátorů v monoterapii významně během sledovaného období poklesl. Naopak se výrazně zvýšil podíl ACE inhibitorů u pacientů s kombinací dvou a více látek.

Tabulka 5.2.-10. Počet pacientů (%) užívajících antihypertenzivum dané skupiny v monoterapii a/nebo kombinované terapii v letech 1992, 1996 a 1999.

	AHT	diuretika	beta-blokátory	Ca-blokátory	ACE I
monoterapie					
1992	7 (2,4)	25 (8,7)	167 (58,4)	83 (29,0)	4 (1,4)
1996	5 (1,7)	15 (5,1)	152 (51,4)	86 (29,1)	38 (12,8)
1999	2 (1,1)	12 (6,3)	120 (63,5)	32 (16,9)	23 (12,2)
diterapie					
1992	59 (20,0)	219 (74,2)	148 (50,2)	66 (22,4)	5 (1,7)
1996	22 (10,0)	121 (54,8)	112 (50,7)	88 (39,8)	53 (24,0)
1999	12 (6,8)	97 (55,1)	108 (61,4)	52 (29,5)	69 (39,2)
triterapie					
1992	58 (30,9)	175 (93,1)	126 (67,0)	62 (33,0)	6 (3,2)
1996	22 (9,2)	224 (93,3)	135 (56,3)	82 (34,2)	67 (27,9)
1999	11 (6,6)	149 (89,2)	100 (59,9)	72 (43,1)	68 (40,7)
kvatroterapie					
1992	28 (41,2)	68 (100,0)	51 (75,0)	48 (70,6)	0
1996	12 (13,8)	87 (100,0)	67 (77,0)	69 (79,3)	34 (39,1)
1999	9 (14,3)	60 (95,2)	50 (79,4)	36 (57,1)	46 (73,0)
kvintoterapie					
1992	3 (75,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	0
1996	2 (18,2)	11 (100,0)	9 (81,8)	10 (90,9)	6 (54,5)
1999	4 (28,6)	14 (100,0)	11 (78,6)	13 (92,9)	11 (78,0)
sestoterapie					
1992	0	0	0	0	0
1996	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
1999	0	0	0	0	0
septoterapie					
1992	0	0	0	0	0
1996	0	0	0	0	0
1999	2 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	1 (50,0)

Frekvence užívání jednotlivých antihypertenziv

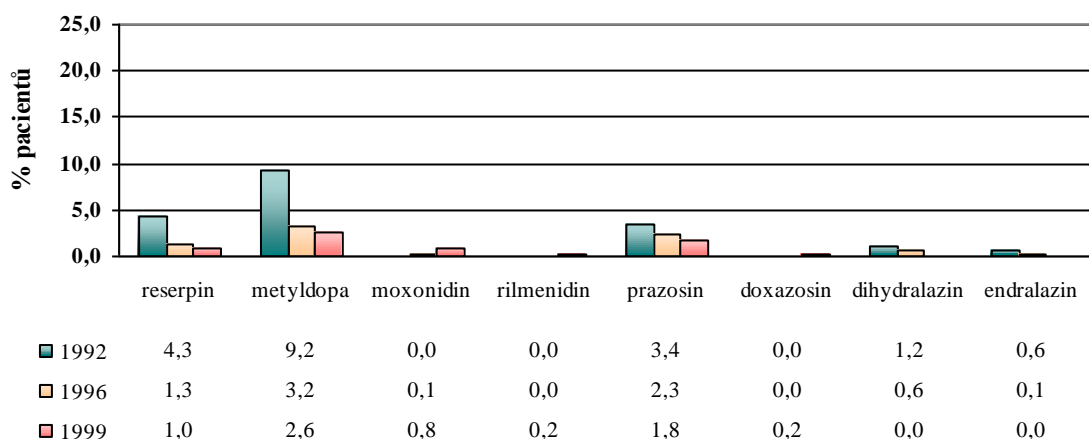
Během sledovaného období vzrostl počet používaných účinných látek pro léčbu HT o 52% (25 vs 38). Do terapie hypertenze byly nově zavedeny inhibitory imidazolínových receptorů, indapamid, acebutolol a bisoprolol, amlodipin, nitrendipin a lacidipin ze skupiny inhibitorů kalciových blokátorů a sedm nových ACE inhibitorů.

Při analýze jsme zaznamenali i několik případů, kdy byli pacienti léčeni látkami ze stejné farmakoterapeutické skupiny a to zejména u beta-blokátorů (4, 7 a 6 pacientů ve sledovaných letech) a blokátorů kalciových kanálů (1, 4 a 10 pacientů ve sledovaných letech).

Antihypertenzíva

Užívání látek ve skupině antihypertenzív (C02) se ve sledovaných letech výrazně snížilo (graf 5.2.-5.). Zejména původně vysoká preskripce reserpinu a methyldopy se snížila o více než 70%. Vasodilatancia dihydralazin a endralazin z užívání úplně vymizela. Naopak se do terapie dostávala centrální vazodilatancia ze skupiny agonistů imiazolínových receptorů moxonidin a rilmenidin.

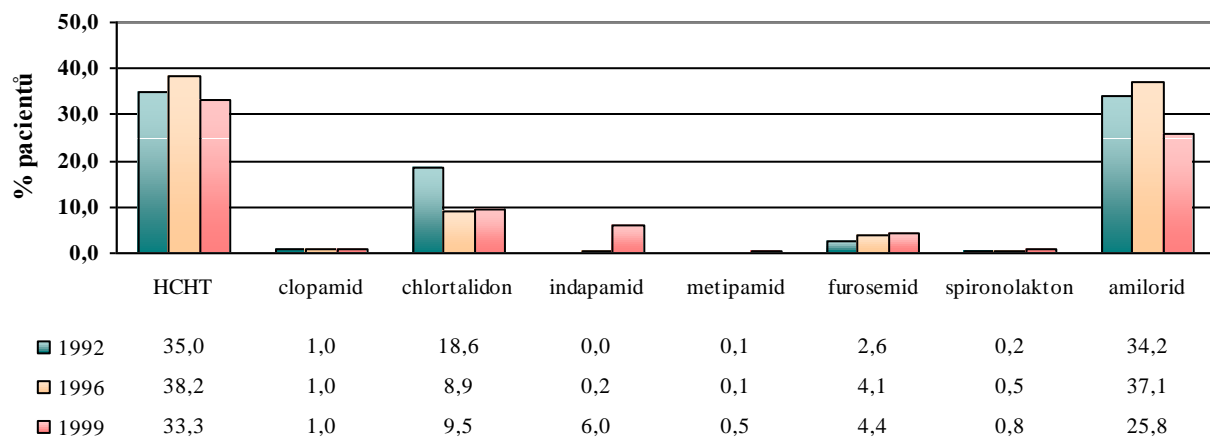
Graf 5.2.-5. Podíl pacientů užívajících jednotlivé látky ve skupině antihypertenzív (C02) v letech 1992, 1996, 1999.



Diuretika

Ve skupině diuretik (C03) byly nejčastěji předepisovanými látkami po celé období hydrochlorothiazid a amilorid (graf 5.2.-6.). Užívání dalšího thiazidu, chlortalidonu, od roku 1992 výrazně pokleslo, zatímco se výrazně zvýšilo užívání indapamidu a furosemidu.

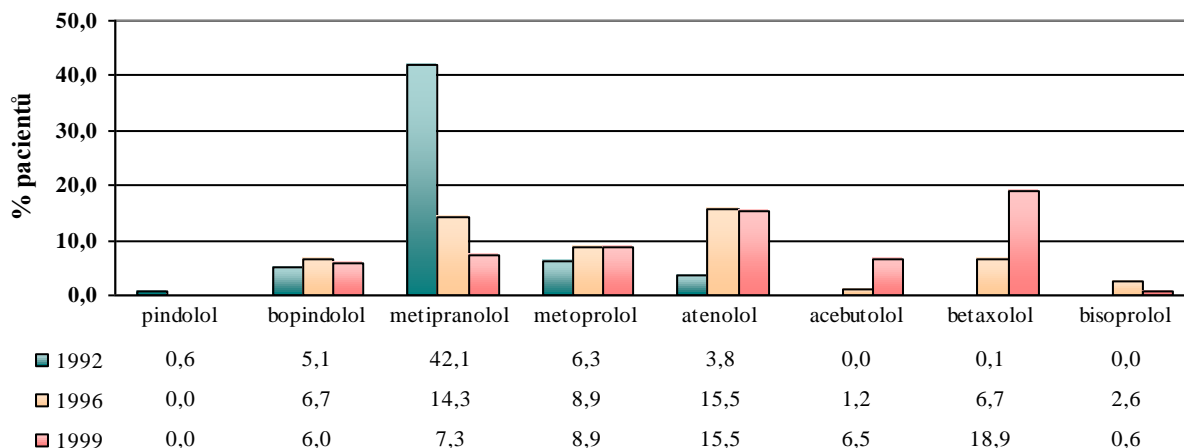
Graf 5.2.-6. Podíl pacientů užívajících jednotlivé látky ve skupině diuretik (C03) v letech 1992, 1996, 1999.



Beta-blokátory

Ve skupině beta-blokátorů (C07) došlo od roku 1992 do roku 1999 k razantnímu snížení užívání neselektivního metipranololu, a to o 83%. Naopak výrazně začaly být předepisovány kardioselektivní beta-blokátory, zejména atenolol a betaxolol (graf 5.2.-7.).

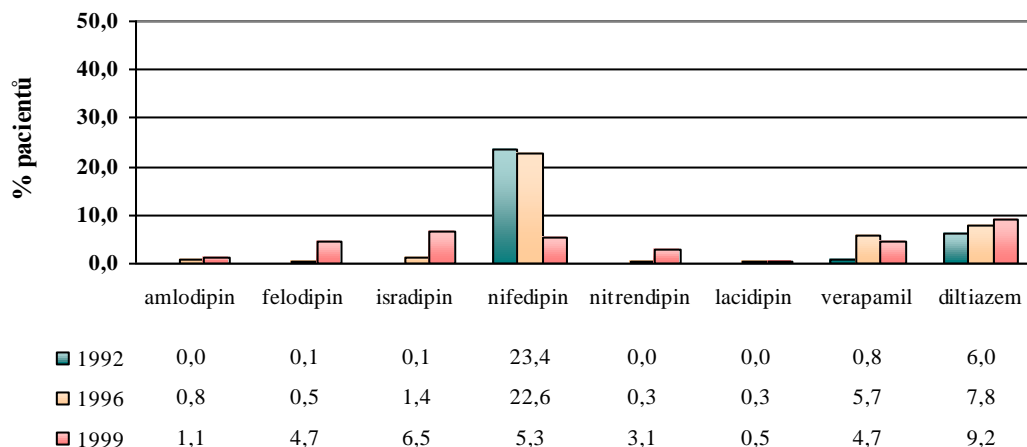
Graf 5.2.-7. Podíl pacientů užívajících jednotlivé látky ve skupině beta-blokátorů (C07) v letech 1992, 1996, 1999.



Blokátory kalciových kanálů

Ve skupině blokátorů kalciových kanálů (C08) došlo k výraznému poklesu užívání nifedipinu mezi roky 1996 a 1999, a to o více než 75%. Naopak docházelo ke zvyšování preskripce dihydropyridinů 2. generace, zejména felodipinu, isradipinu a nitrendipinu. Nejužívanějším kalciovým blokátorem však byl v roce 1999 diltiazem (graf 5.2.-8.).

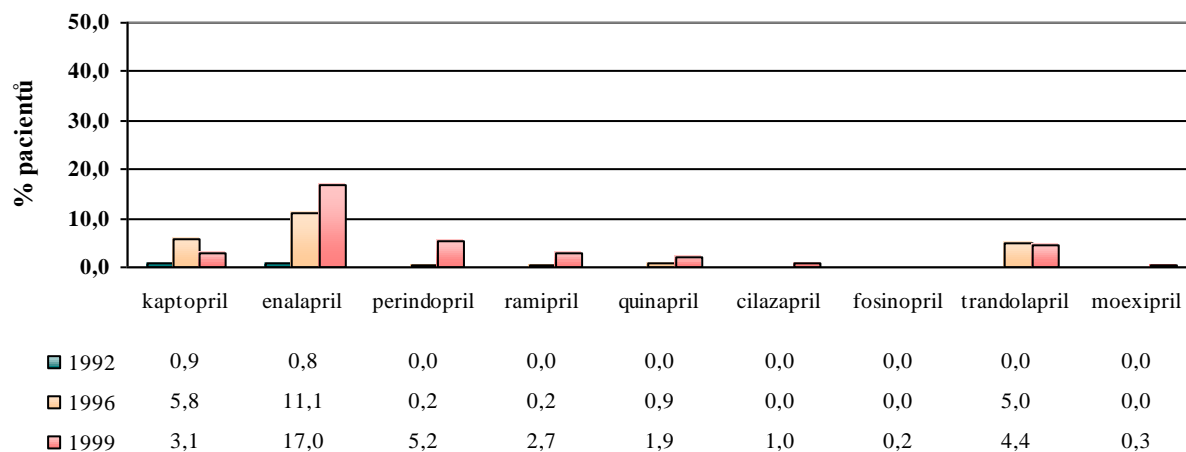
Graf 5.2.-8. Podíl pacientů užívajících jednotlivé látky ve skupině blokátorů kalciových kanálů (C08) v letech 1992, 1996, 1999.



ACE inhibitory

Ve skupině ACE inhibitorů (C09A) byl nejvyšší nárůst preskripce u enalaprilu (*graf 5.2.-9.*). Užívání první registrované látky této skupiny, kaptoprilu, se po počátečním zvýšení od roku 1996 opět snižovalo.

Graf 5.2.-9. Podíl pacientů užívajících jednotlivé látky ve skupině ACE inhibitorů (C09A) v letech 1992, 1996, 1999.



Závislost užívání jednotlivých skupin antihypertenzív na pohlaví a věku

V této analýze jsme zjišťovali, zda existuje závislost užívání určitých skupin antihypertenzív na pohlaví a věku. Pokud jeden pacient užíval najednou více léků jedné skupiny, byla tato skupina u daného pacienta započítána do analýzy pouze jednou.

Závislost na pohlaví

Při analýze závislosti typu používaného antihypertenzíva na pohlaví, jsme zjistili v letech 1992 a 1996, že ženám byly častěji předepisovány beta-blokátory a méně často blokátory kalciových kanálů než mužům. Tyto závislosti však již v roce 1999 nebyly statisticky významné (*tabulka 5.2.-11.*).

Tabulka 5.2.-11. Závislost užívání jednotlivých skupin antihypertenzív na pohlaví (upraveno pro věk).

		muži	ženy	OR	95% CI
1992	AHT	60 (14,6)	95 (21,0)	1,33	[0,92; 1,92]
	diuretika	225 (54,9)	266 (58,8)	1,02	[0,77; 1,34]
	beta-blok.	227 (55,4)	269 (59,5)	1,49	[1,12; 1,99]
	Ca-blok.	143 (34,9)	120 (26,5)	0,65	[0,48; 0,87]
	ACEI	8 (2,0)	7 (1,5)	1,05	[0,37; 2,96]
1996	AHT	26 (6,3)	38 (8,4)	1,18	[0,69; 2,01]
	diuretika	194 (47,3)	265 (58,6)	1,39	[1,05; 1,83]
	beta-blok.	230 (56,1)	246 (54,4)	1,15	[0,87; 1,53]
	Ca-blok.	160 (39,0)	176 (38,9)	0,85	[0,64; 1,14]
	ACEI	102 (24,9)	97 (21,5)	0,83	[0,60; 1,15]
1999	AHT	17 (5,9)	23 (7,0)	0,98	[0,51; 1,91]
	diuretika	141 (48,6)	193 (58,7)	1,30	[0,93; 1,80]
	beta-blok.	194 (66,9)	197 (59,9)	0,93	[0,66; 1,32]
	Ca-blok.	90 (31,0)	117 (35,6)	1,05	[0,74; 1,49]
	ACEI	108 (37,2)	110 (33,4)	0,75	[0,53; 1,06]

AHT antihypertenzíva (C02), ACEI inhibitory ACE

Závislost na věku

Starší pacienti, nad 65 let, užívali významně více antihypertenziv, diuretik, blokátorů kalciových kanálů i ACE inhibitorů než mladší pacienti, kteří naopak užívali více beta-blokátory. Tento vztah byl nezávislý na celkovém počtu užívaných antihypertenziv (*tabulka 5.2.-12.*).

Tabulka 5.2.-12. Závislost užívání jednotlivých skupin antihypertenziv na věkové skupině (upraveno pro pohlaví).

		< 65	≥ 65	OR	95% CI	OR*	95% CI
1992	AHT	103 (15,5)	52 (26,1)	1,77	[1,20; 2,62]	1,78	[1,17; 2,71]
	diuretika	355 (53,5)	136 (68,3)	1,85	[1,31; 2,60]	2,51	[1,58; 3,98]
	beta-blok.	417 (62,9)	79 (39,7)	0,35	[0,25; 0,49]	0,33	[0,23; 0,47]
	Ca-blok.	202 (30,5)	61 (30,7)	1,13	[0,79; 1,60]	1,09	[0,75; 1,56]
	ACEI	14 (2,1)	1 (0,5)	0,24	[0,03; 1,85]	0,24	[0,03; 1,85]
1996	AHT	32 (5,6)	32 (11,0)	2,02	[1,20; 3,42]	1,95	[1,15; 3,32]
	diuretika	278 (48,6)	181 (62,4)	1,62	[1,21; 2,18]	2,15	[1,39; 3,33]
	beta-blok.	361 (63,1)	115 (39,7)	0,37	[0,28; 0,50]	0,35	[0,26; 0,48]
	Ca-blok.	204 (35,7)	132 (45,5)	1,54	[1,15; 2,07]	1,51	[1,11; 2,05]
	ACEI	132 (23,1)	67 (23,1)	1,05	[0,74; 1,48]	1,00	[0,70; 1,42]
1999	AHT	12 (3,5)	28 (10,1)	3,13	[1,54; 6,37]	2,49	[1,21; 5,15]
	diuretika	158 (46,1)	176 (63,8)	1,95	[1,40; 2,72]	1,61	[1,04; 2,51]
	beta-blok.	252 (73,5)	139 (50,4)	0,37	[0,27; 0,53]	0,33	[0,23; 0,48]
	Ca-blok.	94 (27,4)	113 (40,9)	1,80	[1,28; 2,55]	1,53	[1,06; 2,21]
	ACEI	105 (30,6)	113 (40,9)	1,66	[1,18; 2,34]	1,37	[0,95; 1,98]

Věková skupina je vztažena k příslušnému roku sledování.

** upraveno pro pohlaví a počet užívaných antihypertenziv*

AHT antihypertenziva (C02), ACEI inhibitory ACE

Frekvence užívání jednotlivých skupin antihypertenziv dle přidružených onemocnění

Zjišťovali jsme procento zastoupení jednotlivých skupin antihypertenziv u pacientů s nejčastějšími přidruženými onemocněními (DM, ICHS, HLP), neboť v jejich výběru by měla přítomnost další choroby nebo rizikového faktoru hrát značnou roli. Tuto analýzu jsme prováděli pouze pro rok 1999 u celkového počtu 619 pacientů.

Diabetes mellitus

Pacienti s diabetes mellitus užívali významně častěji ACE inhibitory než pacienti bez tohoto onemocnění v anamnéze. Tito pacienti měli tendenci k nižšímu užívání beta-blokátorů, která ale nebyla statisticky významná (*tabulka 5.2.-13.*).

Tabulka 5.2.-13. Závislost užívání jednotlivých skupin antihypertenziv na diabetes mellitus (upraveno pro pohlaví a věk).

	bez DM	DM	OR	95% CI
antihypertenziva	24 (5,2)	16 (10,4)	1,88	[0,96; 3,67]
diuretika	224 (52,5)	90 (58,4)	1,15	[0,79; 1,69]
beta-blokátory	306 (65,8)	85 (55,2)	0,74	[0,50; 1,09]
blokátory Ca-kanálů	152 (32,7)	55 (35,7)	1,03	[0,69; 1,52]
ACE inhibitory	136 (29,2)	82 (53,2)	2,59	[1,78; 3,79]

Ischemická choroba srdeční

Pacienti s ICHS v anamnéze užívali významně častěji ACE inhibitory než pacienti bez tohoto onemocnění (*tabulka 5.2.-14.*).

Tabulka 5.2.-14. Závislost užívání jednotlivých skupin antihypertenziv na ICHS (upraveno pro pohlaví a věk).

	bez ICHS	ICHS	OR	95% CI
antihypertenziva	21 (5,1)	19 (9,2)	1,36	[0,68; 2,70]
diuretika	210 (51,0)	124 (59,9)	1,10	[0,76; 1,59]
beta-blokátory	280 (68,0)	111 (53,6)	0,81	[0,56; 1,17]
blokátory Ca-kanálů	131 (31,8)	76 (36,7)	0,94	[0,64; 1,37]
ACE inhibitory	116 (28,2)	102 (49,3)	2,27	[1,57; 3,28]

Hyperlipidémie

Nebyl nalezen statisticky významný vztah mezi diagnózou hyperlipidémie a užíváním některé skupiny antihypertenziv, což tedy znamená, že pacienti s HLP se nelišili od pacientů s normálními hladinami lipidů co se týká užívané antihypertenzní terapie (*tabulka 5.2.-15.*).

Tabulka 5.2.-15. Závislost užívání jednotlivých skupin antihypertenziv na HLP (upraveno pro pohlaví a věk).

	bez HLP	HLP	OR	95% CI
antihypertenziva	15 (8,1)	25 (5,8)	0,85	[0,43; 1,68]
diuretika	102 (55,1)	232 (53,5)	1,15	[0,80; 1,65]
beta-blokátory	100 (67,1)	291 (54,1)	1,36	[0,94; 1,98]
blokátory Ca-kanálů	70 (31,6)	137 (37,8)	0,89	[0,62; 1,30]
ACE inhibitory	60 (32,4)	158 (36,4)	1,35	[0,92; 1,96]

5.2.4. DISKUSE

V této studii jsme sledovali léčbu pacientů s hypertenzí u praktických lékařů. Na rozdíl od podobných studií prováděných v České republice, které byly průřezovými studiemi v jednom roce, jsme zde během osmi let sledovali stále stejné pacienty a mohli jsme tedy hodnotit změnu přístupu lékaře k léčbě hypertenze u pacientů se zavedenou antihypertenzní terapií.

Rizikové faktory

Naše výsledky ukazují, že výskyt nadváhy u hypertenzních pacientů je alarmující. V našem souboru mělo 83% pacientů nadváhu nebo bylo obézních. Na výrazný výskyt obezity v české populaci hypertoniků ukazuje i studie Filipovského a spol.¹²³, ve které byl průměrný BMI 28,9 kg/m².

Obezita představuje jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění a je významnou složkou metabolického syndromu. Snížení tělesné hmotnosti by mělo být jedním ze základních nefarmakologických přístupů nejen v léčbě HT, ale i v prevenci dalších kardiovaskulárních onemocnění.

Průměrný BMI v naší studii může být ovlivněn faktem, že u 10% pacientů se nám tuto hodnotu nepodařilo zjistit. Je možné, že výsledky tak mohou být mírně nadhodnoceny, pokud lékaři častěji zjišťovali hodnoty výšky a váhy u pacientů se zjevným sklonem k obezitě.

Hladina glykémie v naší studii významně souvisela s výškou TK i BMI, což je v souladu s předpoklady o společném patofyziologickém základu těchto poruch souvisejícím s inzulinovou rezistencí.

Přestože je ČSH doporučováno měření glykémie a cholesterolu nejméně jednou ročně, podařilo se nám tyto údaje ve jednotlivých letech získat pouze u 56-70% pacientů. Důvodem mohla být opět větší pozornost věnovaná pacientům s nejvyšším rizikem komplikací. Proto také byly ve všech letech průměrné hodnoty celkového cholesterolu výrazně nad horní hranici doporučených hodnot. Nicméně absence těchto hodnot u více než jedné třetiny sledovaných pacientů je zarážející.

Kompenzace tlaku krve

V naší studii jsme, shodně s literaturou, zjistili, že se zvyšujícím se věkem sTK plynule vzrůstal, a to i přesto, že až na výjimky byli všichni pacienti farmakologicky léčeni, zatímco dTK přibližně od 60 let věku klesal.

V našem souboru však také ve sledovaném období došlo ke snížení průměrných hodnot jak sTK tak i dTK, přestože sledovaná populace během studie zestárla o osm let. Tento pozitivní trend lze připsat účinnější antihypertenzní terapií a aktivnějším snižováním TK.

Základním zjištěním v této studii byla míra kompenzace TK u sledovaných pacientů. Přestože se jedná o tak významné onemocnění z hlediska kardiovaskulárních komplikací, byla kompenzace TK u hypertenzních pacientů mimořádně nízká.

V pilotní studii k tomuto projektu publikované v roce 1995 byla kompenzace TK dle tehdejších kritérií v roce 1991 55%¹⁶⁴. Dle našich výsledků byla v následujícím roce kompenzace TK vyšší, tedy 68%. Vzhledem k úpravě definice v následujících letech došlo k výraznému poklesu kompenzace TK a ještě v roce 1999 mělo pouze 36,2% pacientů souboru průměrný TK nižší než hraniční hodnoty hypertenze. Cífková ve své práci uvádí, že u pacientů užívajících medikaci pro HT byla kompenzace TK téměř 40%, což je tedy údaj obdobný našim výsledkům¹¹⁵.

Je známo, že se HT vyskytuje rovnoměrně u mužů i u žen. V našem souboru měly ženy ve všech sledovaných letech vyšší sTK než muži, což může být v důsledku vyššího průměrného věku žen o 4,5 roků. Z našich výsledků vyplývá, že ani úspěšnost kompenzace TK se u pohlaví neliší a je výrazně závislá na věku pacientů.

Kompenzace celkového TK a sTK byla v průběhu let mnohem méně úspěšná u starších pacientů a u pacientů léčených delší dobu pro HT. Zde můžeme vidět problém izolované systolické HT, typické pro starší populaci. Je možné, že se lékaři obávali tzv. efektu „J–křivky“, tj. zvýšeného výskytu cévních mozkových příhod při přílišném snížení TK u těchto pacientů¹⁶⁵. Několik velkých klinických studií i jejich meta-analýzy^{166,167,168} však tuto obavu nepotvrdily a naopak konzistentně prokázaly význam léčby systolicko-diastolické hypertenze u starších osob nad 65 let (STOP-Hypertension¹⁶⁹, MRC¹⁷⁰), ale i význam léčby izolované systolické hypertenze¹³⁶ na pokles celkové nemocnosti i úmrtnosti především na náhlé CMP a v menší míře také na výskyt fatálních a nefatálních koronárních příhod¹³⁵. Tyto studie však pocházejí převážně až z druhé poloviny 90. let, proto budiž řečeno na obhajobu lékařů, že se mohli držet jen starších doporučení, která zahájení léčby ISH u starších pacientů spíše nedoporučovala. V současné době se uvádí, že HT u pacientů ve věku 70 až 90 let by měla být léčena stejně intenzivně jako u mladších pacientů, neboť z definice hypertenze vyplývá, že tito pacienti mají nejvyšší riziko kardiovaskulární příhody a úmrtí a lepší poměr mezi náklady a efektivitou než mladší pacienti^{171,172}.

Doporučení ČSH z roku 1997 umožňovala u nízkorizikových pacientů s TK < 160/95 mmHg pouze další sledování bez farmakoterapie. V našem souboru mělo 84% pacientů některé ze sledovaných kardiovaskulárních onemocnění a téměř všichni pacienti byli farmakologicky léčeni, proto pro tyto pacienty platily hodnoty cílového TK < 140/90 mmHg.

Hypertenze je významným faktorem, který zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací, jako je CMP nebo IM. V naší studii měli pacienti s IM v anamnéze v roce 1999 statisticky významně lépe kompenzovaný TK než ostatní pacienti v souboru. Nicméně, alarmující výsledky jsme získali u pacientů s DM a CMP v anamnéze, kde dosahovala kompenzace TK značně podprůměrných hodnot. Právě u těchto pacientů bychom předpokládali vyšší důraz na kompenzaci TK, neboť u nich je mnohem vyšší riziko cévních komplikací, kterým by tak bylo možno předejít^{135,169,170,69,136}. Je však možné, že právě nízká kompenzace TK mohla vést k výrazně vyššímu výskytu CMP v této skupině pacientů.

U pacientů s DM je vyžadováno ještě výraznější snížení TK než u ostatních pacientů (TK 120-130/80-85 mmHg). Studie UKPDS ukázala, že u diabetických pacientů s dobře kompenzovaným TK (TK < 144/82 mmHg) je výrazně nižší počet cévních komplikací než u pacientů s méně přísně kontrolovaným TK (154/87 mmHg)¹⁷³. Studie UKPDS navíc ukázala, že přísnější kritéria kontroly hypertenze byla efektivnější i nákladově, pokud se spočítaly náklady na léčbu TK a komplikací ve srovnání se získanými roky bez diabetických komplikací a získanými roky života¹⁷⁴. V našem souboru však bylo tohoto TK dosaženo u pouhých 5% pacientů s DM!

Z našich dat nelze určit co bylo příčinou nedostatečné kompenzace TK. Mohl to být důsledek nedostatečné léčby ze strany lékaře, tedy, že se lékaři spokojovali pouze s částečným snížením TK, nedostatečné sledování pacientů, zejména těch, kteří měli TK zjišťován pouze jedenkrát za rok, nebo také špatná compliance pacienta s léčbou¹¹⁶.

Terapie hypertenze

Cílem analýzy preskripce antihypertenziv bylo sledovat, jaký vliv měla na výběr antihypertenziv jejich zvyšující se dostupnost během 90. let a zvyšující se množství poznatků o moderních antihypertenzních látkách.

Jak ukazují studie, 60-70% pacientů vyžaduje kombinovanou terapii pro dosažení kompenzace TK. V naší studii bylo přibližně 30% pacientů ve všech sledovaných letech léčeno monoterapií. Filipovský a spol. uvádí v roce 1997 monoterapii u 41% pacientů v souboru a Wallenius a spol. dokonce 48% ve finské studii z roku 1995¹⁷⁵.

U pacientů léčených monoterapií byly nejčastěji používanými látkami beta-blokátory. Diuretika byla v monoterapii používána jen minimálně, zřejmě v důsledku toho, že jsou nasazována již v kombinaci saluretika a kalium-šetřícího diuretika najednou, často ve fixních kombinacích. Toto může být také důvodem nižšího procenta monoterapií v našem souboru ve srovnání s údaji Filipovského a spol., který tuto kombinaci hodnotil jako monoterapii.

Dle našich výsledků bylo ve všech sledovaných letech dosaženo nejlepší kompenzace TK právě u pacientů léčených monoterapií a kombinací dvou antihypertenziv. Během sledovaných let se zvyšoval počet pacientů léčených 4, 5 a 6 antihypertenzivy a zároveň se zhoršovala kompenzace TK u pacientů s násobnou terapií hypertenze. K tomu docházelo zřejmě v důsledku celkově se zvyšujícího věku pacientů. Horší kompenzace TK u pacientů s kombinací více léčiv může být také způsobena vyšším počtem pacientů s horší compliance, u kterých tak i násobná léčba selhává.

V několika studiích bylo zjištěno, že diuretika jsou častěji předepisována ženám, zatímco beta-blokátory, ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů jsou častěji předepisována mužům¹⁷⁵. Také v našem souboru jsme zjistili rozdíly v užívání jednotlivých skupin léčiv u mužů a u žen, které ale, zejména na konci sledovaného období, po úpravě na věk pacientů nebyly statisticky významné. Ve výše uvedené práci byly diskutovány různé důvody: komorbidita, věk, vedlejší účinky, kouření a marketingové strategie^{176,177}.

Ve sledovaném období platilo, že léčba nekomplikované HT by měla být zahajována diuretiky nebo beta-blokátory. Pro léky dalších skupin nebyly do té doby přesvědčivé důkazy o jejich vyšší účinnosti v léčbě hypertenze než u těchto klasických antihypertenziv. Nicméně během sledovaného období byly v naší studii z nových antihypertenziv do terapie uvedeny zejména nové blokátory kalciových kanálů a ACE inhibitory.

Také ve Španělsku v letech 1986 a 1994 významně stoukala spotřeba nových látek jako ACE inhibitorů a blokátorů kalciových kanálů¹⁷⁸. V USA byly v roce 1995 blokátory kalciových kanálů nejužívanější skupinou antihypertenzních látek. I přes nová doporučení zde stoupal podíl pacientů léčených blokátory kalciových kanálů ze 33% v roce 1992 na 38% v roce 1995 a naopak klesl počet pacientů užívajících diuretika z 18% na 11% u mužů a 16% na 8% u žen¹⁷⁹.

Výrazný příklon k novějším skupinám léčiv během sledovaného období mohl být z velké části dán spíše marketingovou politikou firem než medicínskými a ekonomickými důvody. Dle Siegla a spol. je farmaceutická propagace mnohem silnějším faktorem ovlivňujícím trendy v preskripci než racionální doporučení odborných společností a používání nových léků je praktickými lékaři považována za moderní¹⁷⁹.

Studie provedená v Itálii v letech 1988-1997 u hospitalizovaných pacientů nad 65 let s hypertenzí ukázala, že i přes doporučení odborných společností se kontinuálně snižovalo užívání diuretik (zejména thiazidů) o 50%. Do roku 1995 byly nejpředepisovanějšími látkami blokátory kalciových kanálů. V dalších letech pak byly nevíce předepisovány ACE inhibitory, zatímco beta-blokátory zůstaly nepopulární během celého období⁴⁶.

Teprve nedávno publikované výsledky studie ASCOT ukazují, že léčba hypertenze kombinací amlodipinu a perindoprilu významně snižuje riziko mortality, cévní mozkové příhody, koronárních příhod i nově diagnostikovaného diabetu ve srovnání s léčbou kombinací atenololu a bendroflumethiazidu. Výsledky této studie proto zřejmě budou mít výrazný dopad na používání kombinace beta-blokátoru a thiazidového diuretika jako doporučovaných léků volby u hypertenzních pacientů¹⁸⁰.

Beta-blokátory

Nejpředepisovanější skupinou antihypertenziv v naší studii byly ve všech sledovaných letech beta-blokátory. V jejich preskripci došlo k výraznému posunu od neselektivních (metipranolol) ke kardioselektivním beta-blokátorům (atenolol a betaxolol). Tento trend je značně pozitivní vzhledem k nižšímu výskytu, zejména metabolických, nežádoucích účinků v této skupině a delší dobou trvání účinku umožňující jejich podávání 1x denně.

Také Filipovský ve své studii z roku 1997 uvádí beta-blokátory jako nejpředepisovanější skupinu léčiv, tj. u 48% pacientů. Také např. ve Francii byla nejčastěji užívaná antihypertenziva v roce 1996 beta-blokátory (49% mužů a 29% žen)¹⁸¹.

V naší studii byly beta-blokátory významně častěji předepisovány mladším hypertonikům. To je v souladu s platnými doporučeními, kdy zvláště u mladých pacientů

s nově diagnostikovanou hypertenzí jde o nevhodnější léčbu, neboť je známo, že tento typ hypertenze je často spojen se známkami zvýšené sympatické aktivity.

Beta-blokátory svými metabolickými účinky mohou zvyšovat riziko následného rozvoje DM 2. typu¹⁸². Mechanismus metabolických účinků pravděpodobně zahrnuje zvýšení celkové hmotnosti, snížení enzymové aktivity (svalové lipoproteinové lipázy a lecitincholesterolacetyl transferázy), změny inzulinové clearance a inzulinové sekrece a snížený průtok krve v důsledku zvýšení celkové periferní vaskulární rezistence¹⁸³.

Z klinických studií ovšem vyplývá význam beta-blokátorů u diabetických pacientů, který převažuje nad obavami z metabolických účinků¹⁸⁴. Za určitých podmínek (např. hypertenze s ICHS) mohou být u diabetických pacientů beta-blokátory léky první volby¹⁸⁵.

Diuretika

Vysoký podíl pacientů, kterým byla předepisována diuretika pravděpodobně souvisí s jejich dostupností, účinností a také velmi nízkou cenou.

Diuretika byla v naší studii významně více užívána u starších pacientů. Bylo zjištěno, že diuretika mohou snížit výskyt noční polyurie často se vyskytující právě u starších osob s hypertenzí¹⁸⁶.

Z našich výsledků vidíme, že lékaři volili léčbu diuretiky bez ohledu na výskyt DM nebo HLP. Thiazidová diuretika mohou mít přechodný vliv na plazmatické koncentrace lipoproteinů, což však není spojeno se zvýšením kardiovaskulární mortality. Diuretika mohou také urychlit manifestaci DM 2. typu. Na druhou stranu však mají u těchto pacientů vyšší účinnost na prevenci fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod než u pacientů bez DM, protože pacienti s DM mají vyšší celkové riziko¹⁸⁷. Data z klinických studií prokázala příznivý pokles úmrtnosti i výskytu komplikací plynoucích ze zvýšeného TK a to především u nízkých dávek thiazidových diuretik, které mají podstatně nižší vedlejší metabolické účinky^{170,188}.

Blokátory kalciových kanálů

Skupina blokátorů kalciových kanálů byla v naší studii v roce 1992 a 1996 zastoupena převážně nifedipinem. V roce 1995 byly provedeny retrospektivní studie, ve kterých bylo zjištěno, že hypertonici s nestabilní anginou pectoris a IM, kteří byli léčeni blokátory kalciových kanálů 1. generace, zejména vyššími dávkami nifedipinu, měli o 60 % vyšší výskyt IM než nemocní léčení beta-blokátory a diuretiky^{68,189}. Od té doby nejsou nedostatečně retardované formy nifedipinu pro léčbu HT v monoterapii doporučovány. Výrazný odklon od užívání nifedipinu v naší studii je zřejmě v důsledku těchto zjištění.

Ve skupině dihydropyridinů 2. generace je situace složitější. Několik velkých klinických studií prokázalo signifikantní pokles fatálních a nefatálních cerebrovaskulárních příhod o 30-40%, zejména u starších pacientů s ISH^{71,136,69}. V přehledu placebem kontrolovaných studií, který zahrnoval pouze dlouhodobě účinné blokátory kalciových kanálů, však nebyla jasně prokázána redukce ICHS a srdečního selhávání¹⁶⁹. Stejně tak metaanalýza devíti studií

zahrnující téměř 28 000 pacientů prokázala nižší účinnost střednědobě a dlouhodobě účinných kalciových blokátorů v porovnání s diuretiky, beta-blokátory, ACE inhibitory a klonidinem, ve snižování rizika akutního IM, městnavého srdečního selhání a velkých kardiovaskulárních příhod, a to i přes podobné snížení sTK a dTK. U CMP a celkové mortality bylo dosaženo stejného snížení rizika¹⁹⁰. Zdá se tedy, že blokátory kalciových kanálů jsou méně výhodné jako antihypertenzíva první volby a měly by být používány pouze u těch skupin pacientů, kde bylo snížení rizika prokázáno.

V našem souboru byl diltiazem druhou nejčastěji používanou látkou ve skupině. Tento fakt můžeme považovat za příznivý, vzhledem k tomu, že ve studii NORDIL bylo prokázáno, že léčba diltiazemem je stejně efektivní jako léčba založená na diureticích a beta-blokátorech, nebo jejich kombinaci v prevenci CMP, IM i ostatních kardiovaskulárních úmrtí¹⁹¹ a to i v podskupině pacientů s DM.

ACE inhibitory

Nejvyšší nárůst preskripce jsme zaznamenali ve skupině ACE inhibitorů a i v následujících letech můžeme zřejmě očekávat další nárůst jejich preskripce na základě poznatků, že ACE inhibitory mají kromě antihypertenzního účinku i významný vliv na regresi srdeční a cévní hypertrofie, způsobují remodelaci srdeční komory a způsobují pokles úmrtnosti u chronického srdečního selhání^{166,71,192,193}. V současné době je podávání ACE inhibitorů indikováno u každého pacienta s ICHS¹³¹.

Renoprotektivní účinky ACE inhibitorů jsou způsobeny zvýšením průtoku krve ledvinami, snížením hyperfiltrace a proteinurie, což příznivě ovlivňuje progresi diabetické nefropatie i nefropatie u nediabetických pacientů¹⁹⁴.

ACE inhibitory se proto staly léky první volby u hypertenzních pacientů s těmito komplikacemi. I v našem souboru užívali pacienti s ICHS a DM významně častěji ACE inhibitory než ostatní pacienti v souboru, což je jednoznačně pozitivní ukazatel. Na druhou stranu, k výraznému zvýšení preskripce došlo již před zveřejněním výsledků studie CAPPP, což opět ukazuje na význam výše uvedených nemedicínských vlivů na preskripci.

Antihypertenzíva

Ve skupině antihypertenzív došlo zejména k významnému snížení používání přípravků obsahujících reserpin. Tato látka již není v českých ani evropských doporučeních pro hypertenzi uváděna, nicméně nejnovější doporučení WHO z roku 2003 uvádějí, že reserpin může mít svůj význam v zemích s velmi omezenými možnostmi pro léčbu hypertenze⁴.

Limity

Je nutné si uvědomit, že náš soubor pacientů byl vytvořen na základě dat 12 praktických lékařů a tedy představuje pouze zlomek celé hypertenzní populace. Přesto naše data velice dobře odpovídají údajům z celostátní průřezové studie Filipovského a spol. a Cífkové a spol. Domníváme se proto, že naše studie může dobře ukázat trendy v terapii

hypertenze a úspěšnost kompenzace TK u praktických lékařů v České Republice v daném období.

Do studie nemohli být vybráni pacienti, kteří nebyli diagnostikováni nebo se léčbě vyhýbají a tedy u nich chyběla zdravotní dokumentace týkající se sledovaných let. Non-compliantní pacienti by však podíl špatně kompenzovaných pacientů ještě zvýšili a z toho hlediska by naše výsledky mohly skutečnou situaci spíše podhodnocovat.

V naší studii jsme nehodnotili denní dávky používaných antihypertenzív. Cílem bylo zjistit míru kompenzace TK a popsat výběr celých skupin i jednotlivých látek v léčbě hypertenze. Použitá metodika proto také neumožňuje přímé porovnání kompenzace TK s užívanými antihypertenzivy.

V literatuře se objevují názory, že charakteristika předepisujícího lékaře může hrát podstatnou roli v preskripčních trendech. Studie zahrnující 1466 praktických lékařů však tuto hypotézu nepotvrdila. Nebyly zde žádné rozdíly v preskripci antihypertenzív na základě lékařova pohlaví, věku nebo objemu preskripce¹⁹⁵.

Praktičtí lékaři často přebírají terapii nastavenou u kardiologů nebo jiných specialistů a výběr konkrétního antihypertenziva tedy probíhá mimo ordinaci praktického lékaře. Proto tato studie zahrnuje zřejmě i rozhodnutí a preskripční návyky jiných než praktických lékařů.

5.2.5. ZÁVĚR

Cílem této studie bylo popsat vývoj v léčbě hypertenze u praktických lékařů v 90. letech.

Výsledky studie ukazují, že i přes určité zlepšení během sledovaného období, přetrvávala u hypertenzních pacientů nízká kompenzace TK. Toto zjištění představuje výzvu pro sledované lékaře ke zvýšenému úsilí v dosahování doporučených hodnot TK, ale také snižování výskytu rizikových faktorů jako je obezita a hypercholesterolemie, zejména u pacientů s dalšími kardiovaskulárními a metabolickými onemocněními.

Pozitivní byla struktura látek užívaných pro léčbu hypertenze, ve smyslu stále nejužívanější skupiny diuretik a beta-blokátorů a výrazného nárůstu užívání ACE inhibitorů, které bylo významně vyšší u pacientů s diabetes mellitus a ICHS v anamnéze než u ostatních pacientů v souboru.

Uspokojivé je i snížené užívání centrálních antihypertenziv jako je reserpin a snížené užívání nifedipinu.

6. EXTRALIPIDOVÉ ÚČINKY STATINŮ A PREVENCE DIABETES MELLITUS 2. TYPU

6.1. TEORETICKÁ ČÁST

6.1.1. DIABETES MELLITUS

Epidemiologie

Diabetes mellitus je chronické a nákladné onemocnění postihující přibližně 4% světové populace, přičemž u 85-90% těchto nemocných jde o diabetes mellitus 2. typu¹⁹⁶. Diabetes mellitus je jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů ischemické choroby srdeční. Navíc fatalita náhlých koronárních příhod v důsledku ICHS je u pacientů s diabetem mellitus 2. typu výrazně zvýšená^{197,198}.

Od roku 1990 do 1998 stoupla prevalence diabetes mellitus 2. typu ve Spojených Státech o 33%¹⁹⁹ a celoživotní riziko vývoje diabetes mellitus zde bylo odhadováno na 32,8% u mužů a 38,5% u žen narozených ve v roce 2000²⁰⁰. Předpokládá se, že od roku 2000 do roku 2050 vzroste počet pacientů s diagnózou diabetes mellitus 2. typu ve světě o 165%²⁰¹.

Inzulínová rezistence

Klinické manifestaci diabetes mellitus 2. typu ve většině případů až o několik let předchází inzulínová rezistence (IR). Inzulínová rezistence je charakterizovaná sníženou schopností periferních tkání reagovat na cirkulující inzulín, což se projevuje omezením vstupu glukózy do buněk a kompenzační hyperinzulinémií.

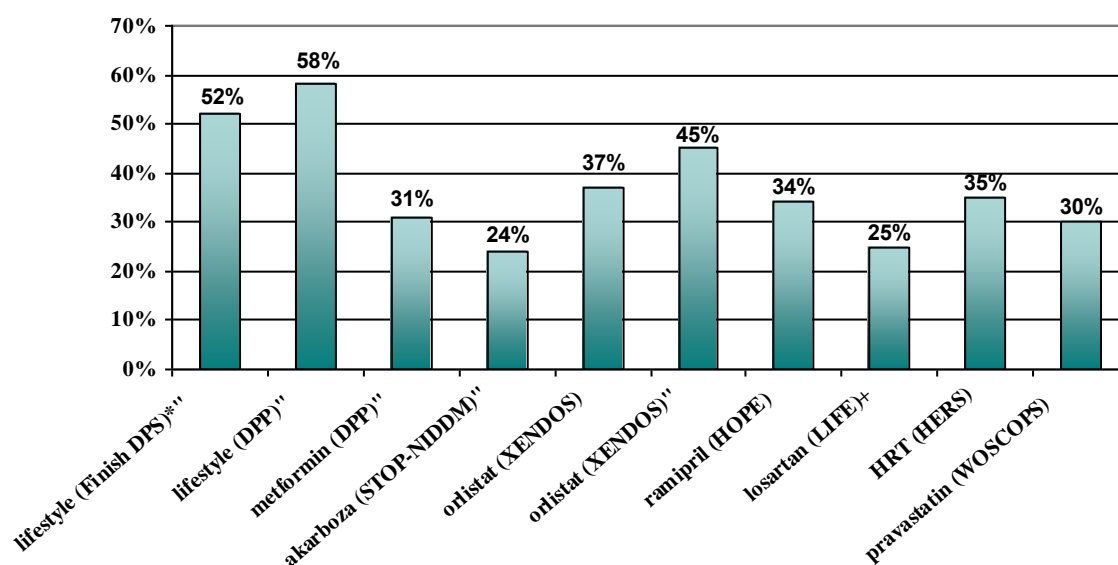
Metabolický syndrom

Inzulínová rezistence je hlavní komponentou patogenetického mechanismu souhrnně nazývaného metabolický syndrom. Metabolický syndrom zahrnuje, kromě IR, i abdominální obezitu, arteriální hypertenzi, sníženou hladinu HDL-cholesterolu, zvýšenou hladinu triglyceridů a porušenou glukózovou toleranci. Metabolický syndrom je přítomen přibližně u 23% mužů a žen a jeho výskyt stoupá s věkem²⁰². V našich podmínkách může postihovat až přes 60 % nejstarší populace²⁰³. Předpokládá se, že významnou roli v mechanismu vzniku metabolického syndromu hraje kromě IR, vzniklé na genetickém podkladě nebo v důsledku obezity, i chronický zánět a endoteliální dysfunkce²⁰⁴.

6.1.1.1. Prevence diabetes mellitus 2. typu

V důsledku hrozivě narůstající prevalence diabetes mellitus 2. typu je prevence tohoto onemocnění jedním z významných cílů klinického výzkumu. Nedávno bylo dokončeno několik studií zabývajících se různými strategiemi v prevenci vývoje diabetes mellitus 2. typu. Ke snížení rizika vývoje nového diabetes mellitus 2. typu jsou v těchto studiích hodnoceny jak farmakologické tak nefarmakologické přístupy (graf 6.1.-1.).

Graf 6.1.-1. Snížení rizika nového vývoje diabetes mellitus 2. typu v různých intervenčních studiích.



* srovnáváno s kontrolní skupinou bez intervence, + srovnáváno s pacienty užívajícími atenolol, ** do studie byli zařazeni pouze pacienti s porušenou glukózovou tolerancí. HRT hormonální substituční terapie (Hormone Replacement Therapy)

Změna životního stylu

V současné době se jako nejúčinnější prevence vývoje diabetu mellitus 2. typu jeví změna životního stylu spojená se snížením tělesné hmotnosti o 5-7%, která může snížit riziko vývoje tohoto onemocnění až o 58%^{205,206} zejména u obézních pacientů.

Perorální antidiabetika

Léčba metforminem (850 mg 2x denně ve srovnání s placebem) vedla ke 31% snížení rizika diabetes mellitus ve studii Diabetes Prevention Program²⁰⁵.

Ve studii STOP-NIDDM (The Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus), která hodnotila schopnost zabránit vzniku diabetes mellitus 2. typu u obézních pacientů s poruchou glukózové tolerance inhibitorem α -glucosidázy akarbózou v dávce do 100

mg 3x denně, bylo dosaženo 25% snížení rizika vývoje nového diabetes mellitus za 3,3 roky léčby oproti placebo²⁰⁷.

Další pozitivní zkušenosti jsou s inhibítorem gastrointestinální lipázy orlistatem v dávce 120 mg 3x denně u obézních pacientů s normální nebo porušenou glukózovou tolerancí. Za 4 roky léčby bylo riziko vývoje diabetu mellitus o 37% nižší ve skupině pacientů léčených orlistatem oproti placebo. V podskupině pacientů s porušenou glukózovou tolerancí bylo toto riziko sníženo dokonce o 45%²⁰⁸. U pacientů významně poklesl i tlak krve a výskyt dalších složek metabolického syndromu.

Látky ovlivňující renin-angiotenzinový systém

Také látky ovlivňující renin-angiotenzinový systém (ACE inhibitory a blokátory AT₁ receptoru) snižují v klinických studiích riziko vývoje diabetu mellitus. Mechanismus tohoto účinku je pravděpodobně komplexní zahrnující zlepšení průtoku krve a mikrocirkulace v kosterním svalu a tím zvýšení dodávky inzulínu a glukózy do inzulín-senzitivních tkání a urychlení inzulínové signalizace na buněčné úrovni a zlepšení sekrece inzulínu beta-buňkami pankreatu²⁰⁹. Ve studii HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) byl srovnáván účinek ramiprilu 10 mg denně oproti placebo u pacientů starších 55 let s vysokým rizikem kardiovaskulární příhody. V této studii bylo užívání ramiprilu spojeno s 34% ($p < 0,001$) snížením rizika nové diagnózy diabetes mellitus v post-hoc analýze²¹⁰.

Ve studii LIFE (The Losartan Intervention for Endpoint) byla srovnávána účinnost losartanu a atenololu na snížení incidence kardiovaskulární mortality a morbidity. Z celkového počtu 9193 pacientů ve věku 55 – 80 let s hypertenzí a hypertrofií levé komory bylo 560 nových případů diabetu mellitu. Ve srovnání s atenololem snižoval losartan výskyt nové diagnózy diabetes mellitus o 25% ($p = 0,001$)¹⁶⁹.

Hormonální substituční terapie

Studie HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) sledovala výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo úmrtí na ischemickou chorobu srdeční u 2763 postmenopauzálních žen užívajících placebo nebo kombinaci konjugovaného estrogenu 0,625 mg a medroxyprogesteronu acetátu 2,5 mg denně. Během 4,1 let sledování nedošlo ke snížení výskytu sledovaných příhod, nicméně u žen užívajících hormonální substituční terapii došlo ke snížení rizika vývoje nového diabetu mellitus o 35% ve srovnání s placebovou skupinou^{211,212}.

Probíhající studie

V současné době probíhají i další prospektivní studie u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí sledující účinnost různých léků na prevenci nebo oddálení nástupu diabetes mellitus. Studie Early Diabetes Intervention Trial (EDIT) sleduje akarbózu a metformin, studie Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM) sleduje ramipril a thiazolidindion rosiglitazon a studie Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) srovnává

účinnost valsartanu a nateglinidu na snížení incidence diabetes mellitus a kardiovaskulárních příhod²¹³.

6.1.2. VLIV STATINŮ NA VÝVOJ NOVÉHO DIABETES MELLITUS

Studie WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) sledovala výskyt kardiovaskulárních příhod u 5974 mužů ve věku 45 – 65 let se zvýšenými hladinami celkového a LDL cholesterolu a bez předchozího infarktu myokardu, kteří užívali pravastatin 40 mg denně nebo placebo. Post-hoc analýza dat z této studie pacientů bez diabetes mellitus na začátku studie ukázala, že terapie pravastatinem může vést ke snížení rizika výskytu nového diabetes mellitus o 30% (HR 0,70 [0,50 – 0,99], $p = 0,042$) ve srovnání s placebem²¹⁴.

Statiny

Statiny, neboli inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A (HMG-CoA) reduktázy, inhibují klíčový enzym syntézy cholesterolu v játrech. Pokles hladiny cholesterolu vede ke snížení velikosti aterosklerotických plátů a snížení rizika jejich ruptury a k méně častým projevům ischemie.

Terapeutická účinnost statinů na snížení incidence infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhody v primární i sekundární prevenci byla prokázána v několika velkých randomizovaných klinických studiích^{215,216,217,218,219}.

Analýza podskupin pacientů s diabetes mellitus v klinických studiích ukazuje, že léčba statiny je u těchto pacientů minimálně stejně efektivní v primární a sekundární prevenci ICHS jako v celé studijní populaci^{220,221,222,223}.

První látka ze skupiny statinů byla uvedena do terapie v roce 1987. Do současnosti bylo na český trh uvedeno 7 statinů. Statiny jsou látky vzájemně si podobné z pohledu farmakodynamiky, určité rozdíly lze však nalézt ve farmakokinetických vlastnostech (*tabulka 6.1.-1.*).

Tabulka 6.1.-1. Charakteristika a základní farmakokinetické parametry statinů²²⁴.

	lovastatin	simvastatin	pravastatin	fluvastatin	atorvastatin	cerivastatin	rosuvastatin
uvedení na trh	1987	1988	1989	1994	1997	1997 - 8/2001	2003
denní dávka (mg)	20 - 80	20 - 80	10 - 40	20 - 40	10 - 40	0,1 - 0,3	10 - 40
proléčivo	ano	ano	ne	ne	ne	ne	ne
<i>absorpce</i>							
absorpční frakce (%)	30	60 - 80	34	98	30	98	50
biologická dostupnost (%)	5	5	18	19 - 29	12	60	20
vliv potravy (%)	> 50	0	< 30	< 15 - > 25	<13	0	0
<i>distribuce</i>							
vazba na bílkoviny (%)	> 95	94 - 98	43 - 55	> 99	80 - 90	> 99	88
lipofilita	lipofilní	lipofilní	hydrofilní	hydrofilní	lipofilní	hydrofilní	hydrofilní
<i>metabolismus</i>							
hepatální exkrece (%)	> 70	78 - 87	46 - 66	> 68	> 70	NA	NA
oxidace cytochromem P450	CYP3A4	CYP3A4	0	CYP2C9	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9, 2C19
<i>exkrece</i>							
močová exkrece (%)	10	13	20	6	zanedbatelná	30	10
fekální exkrece (%)	83	58	71	90	hlavní cesta	70	90

Farmakokinetické údaje založeny na perorální dávce 40 mg, s výjimkou cerivastatinu (0,2mg), NA: nedostupná data

6.1.2.1. Extralipidové účinky statinů

Redukce plazmatických hladin lipidů zřejmě není jediným důvodem výrazného klinického prospěchu z podávání statinů²²⁵. Pacienti léčení statiny mají významně nižší riziko koronárních příhod než pacienti léčení jinými antihyperlipidemiky i přes srovnatelný pokles sérové hladiny cholesterolu. Navíc snížení kardiovaskulární mortality a morbiditý účinkem statinů se v klinických studiích manifestovalo již během prvních dvou let terapie, což je dlouho před tím, než je prokazatelná regrese aterosklerotických plátů^{226,227}.

Výsledky výše uvedené studie WOSCOPS podporuje množství experimentálních i klinických prací, publikovaných v nedávné době, a prokazujících významné účinky statinů jak na zánětlivou reakci a endoteliální dysfunkci, tak inzulinovou rezistenci, formaci trombů, stabilitu aterosklerotických plátů²²⁸, tvorbu β -amyloidních plaků^{229,230} a kostní formaci^{231,232,233}, což jsou mechanismy a procesy uplatňující se nejen v patofyziologii diabetes mellitus 2. typu, ale i aterosklerózy, ischemické cévní mozkové příhody, demence nebo osteoporózy (tabulka 6.1.-2.). Tyto vlastnosti statinů by mohly významně rozšířit spektrum známých farmakodynamických účinků statinů a navíc umožnit jejich využití v jiných než kardiovaskulárních indikacích²³⁵.

Tabulka 6.1.-2. Extralipidové účinky statinů a jejich potencionální prospěch²³⁵.

účinek	prospěch
zvýšení exprese a aktivity eNOS -zvýšená syntéza NO inhibice oxidace LDL-cholesterolu	zlepšení endoteliální dysfunkce
snížené hladiny CRP snížení sérových hladin TNF- α a IL-1 snížení exprese ICAM-1 blokáda LFA-1 -snížený počet a aktivita buněk zánětu	snížení zánětlivé odpovědi
inhibice migrace a proliferace arteriálních myocytů inhibice růstu makrofágů snížená produkce metaloproteináz	stabilizace aterosklerotického plátu
snížení produkce zánětlivých cytokinů z adipocytů zlepšení transportu glukózy a inzulinu úpravou ED	zlepšení inzulinové rezistence
zvýšená aktivita α -sekretázy -snížení tvorby amyloidních plaků	zpomalení rozvoje demence
zvýšení exprese genu pro BMP-2 -zvýšení tvorby kostní tkáně -zvýšená koncentrace sérového osteokalcinu	zmírnění osteoporózy

NO = oxid dusnatý, eNOS = endoteliální NO syntáza, LDL = lipoproteiny s nízkou hustotou (low density lipoproteins), CRP = C-reaktivní protein, TNF- α = tumor nekrotizující faktor- α , IL-1 = interleukin-1, ICAM-1 = mezibuněčné adhezivní molekuly-1 (intercellular adhesion molecules-1), LFA-1 = leukocytární funkční antigen-1, ED = endoteliální dysfunkce, BMP-2 = kostní morfogenetický protein-2 (bone morfogenetic protein-2).

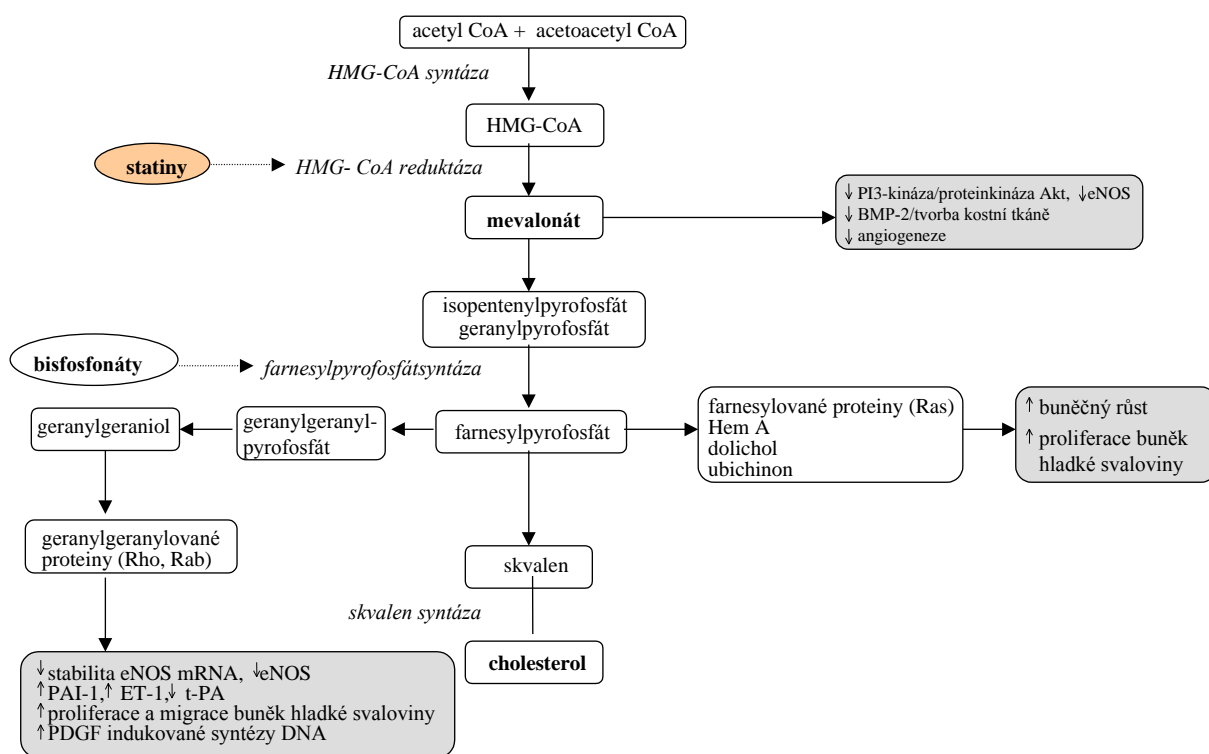
Mechanismus extralipidových účinků statinů

Mechanismem účinku statinů je blokáda přeměny HMG-CoA na mevalonát²³⁴. Mevalonát je prekurzorem nejen při syntéze cholesterolu, ale i při syntéze dalších látek

ovlivňujících buněčnou aktivitu a metabolismus jako jsou hem A, dolichol, ubiquinon a isoprenoidní deriváty farnesylpyrofosfát (FPP) a geranylgeranylpyrofosfát (GGPP)^{235,236,237} (Schéma 6.1.-1.).

Isoprenoidní deriváty mevalonátu svou kovalentní vazbou (isoprenylací) aktivují, kromě jiných molekul, i malé signální GTP/GDP vazné proteiny (G-proteiny) ze skupiny Ras a Rho, zodpovědné za přenos signálu z buněčných receptorů. U savců je pomocí systému Ras a Rho proteinů zajišťován přenos signálu z receptorů např. pro inzulin, PDGF (od destiček odvozený růstový faktor, platelet derived growth factor), cytokíny nebo angiotenzin II²³⁸. Inhibice aktivace signálních G-proteinů způsobená jejich sníženou isoprenylací tak vede k inhibici přenosu signálů z těchto receptorů do buňky.

Schéma 6.1.-1. Inhibice hydroxymethylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy statiny snižuje syntézu cholesterolu i isoprenoidních derivátů mevalonátu.



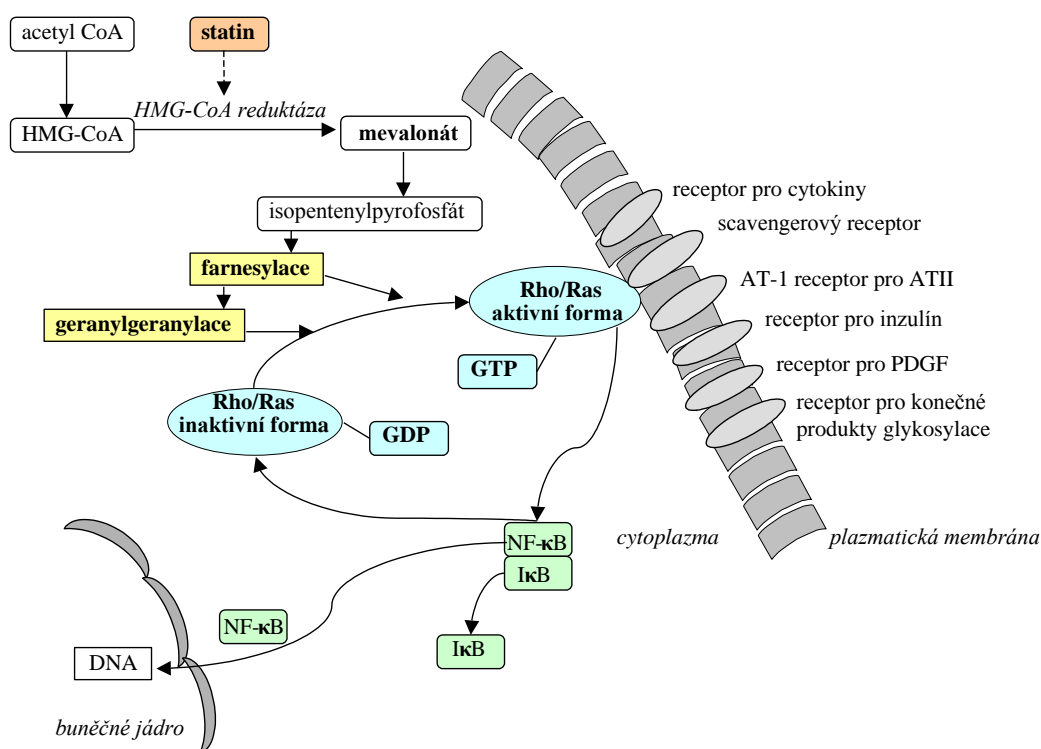
Snížení syntézy těchto metabolitů způsobuje změny v aktivitě bioaktivních proteinů, včetně GTP-vazných proteinů Rho, Rab a Ras, které následně vedou k inhibici mnoha buněčných dějů^{235,224}.

BMP-2 = kostní morfogenetický protein (bone morphogenetic protein-2), eNOS = endoteliální NO syntáza, t-PA = tkáňový aktivátor plasminogenu (tissue-type plasminogen activator), ET-1 = endotelin-1, PAI-1 = inhibitor aktivátoru plasminogenu-1 (plasminogen activator inhibitor-1), PDGF = od destiček odvozený růstový faktor (platelet derived growth factor).

V nedávné experimentální studii na periferních mononukleárních leukocytech a v buňkách aterosklerotického plátu králíků bylo prokázáno, že simvastatin snižuje aktivaci nukleárního faktoru κ B (NF- κ B)²³⁹. NF- κ B je faktor aktivující v buněčném jádře transkripci

mnoha cílových genů se vztahem k patofyziologii cévní stěny, jako jsou geny pro cytokíny, chemokíny a leukocytární adhezivní molekuly, včetně genů které regulují buněčnou proliferaci a buněčné přežívání²⁴⁰. Isoprenylací aktivované G-proteiny uvolňují NF-κB z vazby na jeho inhibiční podjednotku IκB. NF-κB se pak přesune z cytosolu do jádra, kde aktivuje genovou transkripci. Statiny způsobený nedostatek isoprenoidních derivátů tedy vede ke snížení aktivity některých signálních proteinů (např. Ras a Rho) a následně k inhibici genové transkripce v buněčném jádře zprostředkované NF-κB (Schéma 6.1.-2.).

Schéma 6.1.-2. Schéma mechanismu inhibičního účinku statinů na signální GTP/GDP vazné proteiny typu Ras a Rho.



Účinek látek interagujících s receptory intracelulárně spojenými s G-proteiny je závislý na aktivitě těchto signálních proteinů. Nezbytným krokem k aktivaci G-proteinů je jejich isoprenylace, tedy kovalentní vazba s isoprenoidními molekulami farnesylyrofosfátem a geranylgeranylpyrofosfátem. Statiny snižují syntézu těchto isoprenoidních meziproductů cholesterolové syntézy, čímž brání aktivaci Ras a Rho. Následně nedochází k aktivaci transkripčního nukleárního faktoru NF-κB. NF-κB je aktivován uvolněním z vazby na inhibiční podjednotku IκB působením aktivovaného G-proteinu. NF-κB je pak transportován do jádra, kde indukuje transkripci specifických genů spojených s patofyziologií cévní stěny.

AT = angiotenzin, CoA = koenzym A, GDP = guanosin difosfát, GTP = guanosin trifosfát, HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A, PDGF = od destiček odvozený růstový faktor (platelet derived growth factor).

6.1.2.2. Mechanismus ovlivnění vývoje diabetes mellitus statiny

Vzhledem ke komplexnímu charakteru patofyziologie vývoje diabetu mellitus 2. typu, který zasahuje do glukózového i lipidového metabolismu, se předpokládá, že ve snížení

výskytu diabetu mellitus pravastatinem ve výše uvedené analýze studie WOSCOPS se uplatňují jak účinky ovlivňující lipidové spektrum tak extralipidové účinky. Autoři této studie nalezený vztah vysvětlují ovlivněním rizikových faktorů vývoje diabetu mellitu 2. typu jako je zánět, zvýšená hladina triglyceridů a endoteliální dysfunkce²¹⁴.

Zánět

Zánětlivý proces probíhající v cévním endotelu zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod a tvoří významný faktor rozvoje metabolického syndromu a vývoje diabetes mellitus 2. typu^{241,242}. Prozánětlivé cytokíny jako je tumor nekrotizující faktor- α (TNF- α) a interleukin-6 (IL-6) ovlivňují funkci inzulínového receptoru, snižují inzulínovou aktivitu a inhibují inzulínovou sekreci, což přispívá ke zvýšení glykémie a inzulinémie^{243,244}.

V klinických studiích byly zvýšené koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) spojeny se zvýšeným výskytem diabetes mellitus 2. typu²⁴⁵ u zdravých mužů a žen i u prediabetických pacientů s inzulínovou rezistencí^{241,246}.

Užívání statinů bylo naopak spojeno s poklesem hladin CRP^{247,248,249,250}. Zajímavé je, že procentuální změna koncentrace CRP v těchto studiích neodpovídala procentuální změně koncentrace LDL cholesterolu. Pokles hladin CRP při léčbě statiny tedy nemohl být způsoben pouhým snížením hladin cholesterolu^{235,249}.

Mechanismem protizánětlivého účinku statinů je zřejmě snížení isoprenylace signálních proteinů Ras a Rho, které pak ovlivňuje buněčnou produkci prozánětlivých cytokinů a chemokinů²⁵¹.

V experimentu statiny také snižují expresi adhezivních molekul jako jsou intercelulární adhezivní molekuly-1 (ICAM-1), které se účastní vychytávání cirkulujících monocytů²⁵². Byla také prokázána schopnost některých statinů inhibovat interakci mezi β 2 integrinem, leukocytárním funkčním antigenem-1 (LFA-1) a ICAM-1 přímou vazbou molekuly statinu na L-místo LFA-1 leukocytů, čímž dochází také ke snížení aktivace buněk zánětu²³⁵.

Obezita

Buňky tukové tkáně hrají významnou roli v rozvoji IR tím, že tvoří velké množství TNF- α a IL-6²⁴⁵, které inhibují aktivitu lipoproteinové lipázy a stimulují lipolýzu v tukové tkáni. Protizánětlivé vlastnosti statinů, popsané výše, mohou tedy zpomalit vývoj IR, která vzniká jako důsledek rozvoje centrální obezity, zprostředkovaný, alespoň částečně, cytokíny z tukové tkáně²¹⁴.

Obezita je spojena také se zvýšením hladin volných mastných kyselin (VMK)^{253,254,255}. VMK kromě inhibice glukózou indukované sekrece inzulínu, způsobují zásah do inzulínové signalizační funkce v kosterním svalu, čímž přispívají k rozvoji IR²⁵⁶, snížením utilizace glukózy v buňkách kosterního svalstva. Snížení hladin triglyceridů statiny (pravastatin ve studii WOSCOPS snižoval hladinu triglyceridů o 12%), pak může být zodpovědné za

opětovný posun od VMK zpět ke glukóze jako hlavnímu intracelulárnímu zdroji energie v periferních tkáních a tím ke snížení IR²⁵⁷.

Endoteliální dysfunkce

Endotel je důležitý autokrinní a parakrinní systém, který produkuje biologicky aktivní látky jako jsou oxid dusnatý (NO), prostanoidy, endotelin-1, aktivátor tkáňového plazminogenu (t-PA), cytokíny a další^{235,251}. Endoteliální NO významně inhibuje některé aterogenní procesy, tím že zprostředkovává vaskulární relaxaci, inhibuje jak agregaci trombocytů, tak proliferaci buněk hladkého svalstva a aktivaci leukocytů.

U obézních pacientů s IR je na endotelu závislá vasodilatace snižena o 40-50%^{258,259}. K primárnímu poškození endotelu dochází vlivem zánětu, který pak vede k poškození syntézy, uvolňování a aktivity NO²⁶⁰. Snížení tvorby NO při ED je provázeno relativním zvýšením vasokonstriktivního účinku endotelinu-1²³⁵.

Účinek inzulínu, vedoucí ke zvýšení utilizace glukózy, je doprovázen zvýšením průtoku krve v periferních tkáních, čímž zvyšuje dostupnost glukózy i inzulínu pro tyto tkáně. IR je charakteristická absencí této inzulínem zprostředkované vasodilatace²⁶¹. IR se tedy zřejmě zvyšuje jak v důsledku zánětu, tak ED, která zhoršuje dodávání inzulínu do metabolicky aktivních tkání.

Je známo, že zvýšení celkového a LDL cholesterolu přímo poškozuje endoteliální funkci a na endotelu závislou vasodilataci^{262,263}. Statiny by tedy mohly napravovat ED u hypercholesterolemických pacientů již samotným snížením hladiny sérového cholesterolu, ale ukazuje se, že ke zlepšení ED u pacientů užívajících statiny dochází již před statisticky významným snížením sérových hladin cholesterolu^{264,265,266}.

Mechanismus, kterým statiny zlepšují stav ED, spočívá pravděpodobně v jejich schopnosti zvyšovat expresi a aktivitu endoteliální NO syntázy (eNOS)²³⁷. Statiny navozená inhibice isoprenylace Ras a Rho zvyšuje expresi eNOS prodloužením poločasu eNOS mRNA. Dochází zde tedy k ovlivnění posttranskripčních a posttranslačních dějů, ale nedochází ke zvýšené genové transkripci eNOS^{267,268}.

Také zvýšené hladiny VMK při stavech IR způsobují sníženou tvorbu endoteliálního NO, které je dáno sníženou aktivitou eNOS, avšak bez ovlivnění její syntézy. VMK pravděpodobně ovlivňují aktivitu eNOS přes serin/threonin kinázu Akt, která je součástí stejné aktivační kaskády jako PI3K a je jednou ze signálních molekul aktivace eNOS²⁵⁶. Statiny tedy mohou aktivovat eNOS i touto cestou, která zvyšuje aktivitu eNOS mnohem účinněji než inhibice geranylgeranylacylase Rho při nižší koncentraci statinů^{235,251}.

Rozdíly v extralipidových účincích jednotlivých statinů

Dosavadní studie nenaznačují, že by některý ze statinů mohl být upřednostňován na základě jeho extralipidových účinků. Nicméně z dostupných údajů vyplývá, že extralipidové účinky by se mohly mezi jednotlivými statiny lišit v závislosti na některých

farmakokinetických parametrech. Rozdíly v dostupnosti statinů pro periferní tkáň a jejich prostupnost přes buněčnou membránu mohou ovlivňovat jejich schopnost vykazovat jednotlivé extralipidové účinky. Lipofilnější simvastatin a lovastatin přecházejí lépe přes buněčné membrány než hydrofilnější pravastatin a proto se předpokládá, že budou mít výraznější extrahepatální účinky^{237,269,270}. Novější studie však ukazují, že zejména ty extralipidové účinky statinů, které vycházejí ze snížené tvorby isoprenoidních derivátů mevalonátu, mohou být zprostředkovány inhibicí jaterní HMG-CoA reductázy a následným snížením hladin isoprenoidů v cirkulaci²³⁵. Tato hypotéza pak může vysvětlovat, proč hydrofilní statiny jako pravastatin a rosuvastatin mohou in vivo vykazovat extralipidové účinky na vaskulární stěnu bez přímého vstupu do endoteliálních buněk.

6.2. PRAKTICKÁ ČÁST

6.2.1. CÍL STUDIE

Analýza dat studie WOSCOPS ukázala, že terapie pravastatinem může, kromě snížení incidence kardiovaskulárních příhod a mortality, vést i ke snížení rizika nového výskytu diabetes mellitus 2. typu o 30% ve srovnání s placebem²¹⁴.

Dosud však nebyl srovnáván tento efekt na snížení incidence diabetes mellitus s dalšími statiny a ostatními antihyperlipidemiky.

Cílem této studie bylo zjistit, zda vliv na vývoj diabetu mellitus 2. typu, který byl pozorován u pravastatinu bude obdobný i u ostatních statinů a u jiných než statinových antihyperlipidemik. Dalším cílem bylo zjistit závislost tohoto vztahu na dávce a délce užívání statinů.

6.2.2. METODIKA

Studie případů a kontrol.

Data

Data použita pro tuto studii byla získána z databáze PHARMO Record Linkage System.

Pro studii byla dostupná tato data: rok narození, pohlaví, název vydaného léku, datum výdeje, předepsaná dávka a dávkový režim, datum prvního a posledního záznamu daného pacienta v databázi PHARMO a předepisující lékař. Léky byly zařazeny do skupin dle anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) klasifikace⁶³. Nemocniční diagnózy byly kódovány podle Mezinárodní klasifikace nemocí (9. revize, ICD-9-CM). Všechny záznamy byly předem anonymizovány, aby bylo zachováno soukromí pacientů.

Design studie

Do základní kohorty byli vybráni všichni pacienti starší 20 let s historií léčby antihyperlipidemiky (ATC kód C10) v období od ledna 1991 do září 2002. Sledovaná antihyperlipidemika byla: inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny): simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin a cerivastatin a skupina nestatinových antihyperlipidemik: fibráty, sekvestranty žlučových kyselin a deriváty kyseliny nikotinové.

Pacienti zahrnutí do této studie obdrželi alespoň dva předpisy na některé z antihyperlipidemik ve sledovaném období. Všichni pacienti byli registrováni v databázi PHARMO jeden rok před a ještě alespoň jeden rok po datumu vydání prvního předpisu na antihyperlipidemikum.

Jako případy byly označeny pacienti, kterým byla ve sledované době poprvé předepsaná perorální antidiabetika (ATC A10A). Všechny případy obdržely alespoň dva lékařské předpisy na perorální antidiabetika. Datum preskripce prvního předpisu z ATC skupiny A10A byl označen jako *index date*. Vhodné případy začaly svou antidiabetickou terapii po zahájení léčby antihyperlipidemiky alespoň 1 rok po registraci ve PHARMO databázi.

Pro každý případ byly náhodně vybrány až 3 kontroly bez evidence perorální antidiabetické preskripce. Tyto kontroly byly přiřazovány na základě stejného pohlaví a věku (± 5 let). Vhodné kontroly zahájily svou antihyperlipidemickou terapii před *index date* případu, ke kterému byly přiřazeny a jejich registrace v PHARMO databázi začala dříve než registrace případu a trvala přinejmenším do *index date*.

Statistická analýza

Vypočítali jsme poměr šancí (odds ratio, OR) pro porovnání rizika zahájení perorální antidiabetické terapie mezi uživateli statinů jiných než pravastatin a uživatelů nestatinových antihyperlipidemik s uživateli pravastatinu. Provedli jsme podmíněnou (conditional) logistickou regresi pro odhad hrubého (crude) a upraveného (adjusted) OR a 95% konfidenčního intervalu (95% CI). Pro statistickou analýzu jsme použili program SPSS 11.5 for Windows.

Pro charakteristiku obecného zdravotního stavu pacientů jsme použili skóre chronických nemocí (chronic disease score, CDS) vypočtené z množství užívaných léčiv v období jednoho roku upravené pro Nizozemí²⁷¹. Historie kardiovaskulárního onemocnění byla zjištěna z údajů o hospitalizaci pro kardiovaskulární onemocnění před *index date*, které byly kódovány podle Mezinárodní klasifikace nemocí (ICD-9-CM 390-459). Užívání antihypertenziv (AH) před *index date* bylo rozděleno podle typu užívaného antihypertenziva (beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, ACE inhibitory a jiná antihypertenziva). Expozice léčivům byla zaznamenávána pouze v období před *index date* během celého období registrace v databázi pro případy a během odpovídající době registrace pro kontroly. Pro odhad počtu předepsaných dávek jsme použili definované denní dávky (DDD)²⁷².

6.2.3. VÝSLEDKY

Z kohorty 12 510 pacientů, kteří užívali antihyperlipidemika, jsme do studie zařadili 757 případů a 2259 kontrol. Průměrná doba registrace ve PHARMO databázi pro případy a jim přiřazené kontroly byla 7,1 roku (SD 2,7). Průměrný věk případů a kontrol byl 62,6 roků (SD 10,2) a 39,6% byly ženy (*tabulka 6.2.-1.*). Případy měly statisticky významně delší historii užívání antihyperlipidemik, vyšší CDS, častěji kardiovaskulární onemocnění a častěji užívali kardiovaskulární léčiva.

Tabulka 6.2.-1. Charakteristika případů a kontrol.

	případy	kontroly
počet	757	2259
ženy	300 (39,6)	896 (39,7)
věk, průměr (SD)	62,7 (10,3)	62,6 (10,2)
délka užívání antihyperlipidemik (roky), průměr (SD)	2,0 (2,0)	1,6 (1,5)*
skóre chronických nemocí, průměr (SD)	7,0 (3,1)	6,2 (2,5)*
kardiovaskulární onemocnění v anamnéze	215 (28,4)	538 (23,8)*
užívání betablokátorů	460 (60,8)	1258 (55,7)*
užívání blokátorů kalciových kanálů	305 (40,3)	688 (30,5)*
užívání diuretik	336 (44,4)	613 (27,1)*
užívání ostatních antihypertenziv	40 (5,3)	63 (2,8)*
užívání ACE inhibitorů	322 (42,5)	597 (26,4)*

SD směrodatná odchylka, všechny hodnoty jsou uváděny jako počet (%), pokud není uvedeno jinak

* $p < 0,05$

Pacienti, kteří kdykoliv během sledovaného období užívali statiny (kromě pravastatinu) měli stejné riziko zahájení perorální antidiabetické terapie jako ti, kteří užívali pravastatin (upravené OR 1,10 [95% CI 0,87-1,40]). Pacienti, kteří kdykoliv během sledovaného období užívali pouze nestatinová antihyperlipidemika měli vyšší riziko zahájení antidiabetické terapie ve srovnání s těmi, kteří užívali pravastatin (OR 2,68 [95% CI 1,81-3,97]). Pacienti, kteří někdy ve sledovaném období užívali jak statiny tak nestatinová antihyperlipidemika postupně nebo jako kombinovanou léčbu měli 2,4 násobně vyšší riziko zahájení antidiabetické léčby ve srovnání s pacienty užívajícími pravastatin [95%CI 1,61-3,61] (*tabulka 6.2.-2.*).

Tabulka 6.2.-2. Vztah mezi užíváním statinů a jiných než statinových antihyperlipidemik a zahájením užívání perorální antidiabetické terapie.

	případy	kontroly	OR [95% CI]	OR [95% CI]*
pravastatin	128	460	1,0 (reference)	1,0 (reference)
statiny	487	1604	1,10 [0,88 - 1,38]	1,10 [0,87 - 1,40]
jiná antihyperlipidemika	66	107	2,39 [1,64 - 3,48]	2,68 [1,81 - 3,97]
kombinace**	76	88	3,26 [2,25 - 4,74]	2,41 [1,61 - 3,61]

* *upraveno pro skóre chronických nemocí, kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, užívání antihypertenziv a délkou užívání antihyperlipidemik.*

** *kombinace statinů s jinými antihyperlipidemiky*

Mezi těmi pacienty, kteří ve sledovaném období užívali pouze jeden typ statinu nebo jeden typ jiného než statinového antihyperlipidemika, bylo riziko zahájení antidiabetické terapie podobné u všech statinů při srovnání s pravastatinem. Stejně výsledky jsme získali, i pokud jsme celý soubor rozdělili do skupin podle přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění (není ukázáno). Pacienti užívající jiná než statinová antihyperlipidemika měli naopak vyšší riziko zahájení perorální antidiabetické terapie ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze pravastatinem (*tabulka 6.2.-3.*). Po vyloučení pacientů, kteří užívali fibráty, z této skupiny, toto zvýšené riziko zahájení antidiabetické terapie zůstalo statisticky významné (OR 3,04 [95%CI 1,54 - 6,01]).

Tabulka 6.2.-3. Vztah mezi užíváním statinů a zahájením perorální antidiabetické terapie ve skupině pacientů, kteří užívali pouze jedno antihyperlipidemikum (585 případů a 1921 kontrol).

	případy	kontroly	OR [95% CI]	OR [95% CI]*
pravastatin	88	339	1,0 (reference)	1,0 (reference)
simvastatin	330	1063	1,16 [0,87 - 1,56]	1,09 [0,80 - 1,49]
fluvastatin	33	155	0,79 [0,50 - 1,26]	0,75 [0,47 - 1,22]
atorvastatin	64	235	1,00 [0,68 - 1,48]	1,10 [0,74 - 1,65]
cerivastatin	6	29	0,99 [0,38 - 2,56]	1,21 [0,45 - 3,29]
jiná antihyperlipidemika	64	100	2,92 [1,87 - 4,56]	3,06 [1,92 - 4,88]

* *upraveno pro skóre chronických nemocí, kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, užívání antihypertenzív a délku užívání antihyperlipidemik.*

Mezi pacienty, kteří užívali pouze jeden typ statinů (521 případů a 1821 kontrol) jsme zjišťovali vztah mezi počtem dní od ukončení užívání statinu z posledního předpisu, dávkováním statinu a zahájením perorální antidiabetické terapie (*tabulka 6.2.-4.*). Z těchto vztahů žádný nenabyl statistické významnosti.

Pacienti, kteří ve sledovaném období užívali více než 280 DDD a 800 DDD měli nižší riziko zahájení antidiabetické terapie než pacienti užívající menší počet DDD než 280. Rozdělení do těchto skupin bylo provedeno tak, aby hraniční počty DDD rozdělily soubor na stejnoměrné třetiny. Průměrná denní dávka neovlivňovala statisticky významně riziko zahájení antidiabetické terapie.

Tabulka 6.2.-4. Vztah mezi užíváním statinů a zahájením perorální antidiabetické terapie mezi pacienty, kteří užívali ve sledovaném období pouze statiny (521 případů a 1821 kontrol).

	případy	kontroly	OR [95% CI]	OR [95% CI]*
<i>počet dní od ukončení užívání statinů</i>				
současné	418	1429	1,0 (reference)	1,0 (reference)
<90 dní	51	207	0,86 [0,61 - 1,21]	0,83 [0,57 - 1,20]
90-180 dní	8	49	0,55 [0,25 - 1,19]	0,56 [0,24 - 1,29]
180-360 dní	8	43	0,71 [0,32 - 1,58]	0,63 [0,27 - 1,50]
>360 dní	36	93	1,40 [0,91 - 2,15]	1,49 [0,92 - 2,41]
<i>kumulativní dávka</i>				
<280 DDD	209	609	1,0 (reference)	1,0 (reference)
280-800 DDD	122	691	0,46 [0,35 - 0,60]	0,37 [0,25 - 0,54]
>800 DDD	190	521	0,99 [0,77 - 1,28]	0,51 [0,30 - 0,86]
<i>průměrná denní dávka</i>				
< 1 DDD	159	534	1,0 (reference)	1,0 (reference)
1 DDD	70	333	0,66 [0,47 - 0,93]	0,69 [0,47 - 1,02]
>1 DDD	292	954	1,00 [0,78 - 1,28]	1,12 [0,82 - 1,51]

* upraveno pro skóre chronických nemocí, kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, užívání antihypertenziv.
DDD: definovaná denní dávka.

Nakonec jsme provedli analýzu ve skupině pacientů, kteří statiny užívali nepřetržitě do doby *index date*, tedy v době zahájení farmakologické terapie diabetes mellitus, abychom zjistili jak dlouho by trvalo, než by se objevil účinek na snížení rizika zahájení antidiabetické terapie. Nepřetržitě užívání bylo definováno jako doba kratší než 30 dní mezi dvěma následnými preskripcemi.

Riziko zahájení antidiabetické terapie se významně nelišilo pro pacienty, kteří užívali statiny kontinuálně po dobu 90-180, 180-360 dní před *index date*, ve srovnání s pacienty, kteří užívali statiny po dobu kratší než 90 dní (tabulka 6.2.-5.). Nicméně u pacientů užívajících statiny déle než 360 dní před *index date*, vidíme trend, i když nesignifikantní ke zvýšenému riziku zahájení antidiabetické terapie.

Tabulka 6.2.-5. Vztah mezi délkou nepřetržitého užívání statinů a zahájením perorální antidiabetické terapie ve skupině, která užívala statiny v době zahájení antidiabetické terapie (*index date*) a užívala pouze jeden typ antihyperlipidemik (316 případů a 1425 kontrol).

	případy	kontroly	OR [95% CI]	OR [95% CI]*
<i>délka užívání</i>				
< 90 dní	71	353	1,0 (reference)	1,0 (reference)
90-180 dní	40	247	0,83 [0,52 - 1,34]	0,83 [0,60 - 1,38]
180-360 dní	61	316	0,90 [0,58 - 1,38]	0,88 [0,56 - 1,38]
>360 dní	144	509	1,18 [0,82 - 1,71]	1,20 [0,81 - 1,76]

* upraveno pro skóre chronických nemocí, kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, užívání antihypertenziv a průměrnou DDD (definovaná denní dávka). Užívání statinů bylo považováno za nepřetržitě pokud doba mezi dvěma následujícími předpisy nebyla delší než 30 dní.

6.2.4. DISKUSE

Tato studie vychází ze zjištění ve studii WOSCOPS, že léčba pravastatinem může vést až ke 30% snížení rizika výskytu diabetu mellitus ve srovnání s placebem²¹⁴, a dále tyto poznatky rozšiřuje. Výsledky naší studie naznačují, že snížení rizika zahájení terapie diabetu mellitus 2. typu, které bylo dříve demonstrováno u pravastatinu, se zřejmě neliší ani u ostatních statinů ve srovnání s pravastatinem.

Autoři si jsou vědomi faktu, že se tato studie opírá o výsledky následné (post-hoc) analýzy studie WOSCOPS, která nebyla primárně upořádána aby odpověděla na tuto otázku. Nicméně existují minimálně dvě další studie, které hypotézu o klinicky významném preventivním účinku statinů na výskyt diabetu mellitus podporují. Ve studii provedené u pacientů po transplantaci ledvin, u kterých je významně vyšší procento vývoje diabetes mellitus než v běžné populaci, statiny významně snižovaly vývoj diabetu mellitus (HR 0,238 [0,109-0,524], $p = 0,0001$). V další studii u 25 žen s metabolickým syndromem došlo po 10 týdnech podávání 20 mg pravastatinu k významnému snížení hladin inzulínu, zvýšení inzulínové senzitivity a snížení glukózového poločasu ve srovnání s výchozími hodnotami²⁷³.

Naopak ve studii Heart Protection Study (HPS) se simvastatinem nebyl zjištěn rozdíl v riziku zahájení antidiabetické léčby mezi simvastatinem (4,6%) a placebem (4,0%, $p = 0,10$). Nový výskyt diabetes mellitus byl v této studii definován jako zahájení léčby perorálními antidiabetiky nebo inzulínem²²³. Také ve studii ASCOT-LLA, která zjišťovala vliv atorvastatinu na výskyt koronárních a mozkových příhod u hypertenzních pacientů s průměrnými nebo nízkými hladinami cholesterolu, nebyl zjištěn významný rozdíl v počtu nově objevených případů diabetu mellitus 2. typu mezi skupinou léčenou atorvastatinem a placebem²⁷⁴. Možné vysvětlení tohoto rozporu může být, že všichni pacienti zařazení do studie ASCOT-LLA měli hypertenzi (průměrný tlak krve 162,2/95,0 mmHg). Hypertenze je významným rizikovým faktorem diabetu mellitus 2. typu, což mohlo snížit příznivý efekt statinů na rozvoj tohoto onemocnění²⁷⁵. Rozdílné výsledky těchto studií tedy mohou být důsledkem rozdílné populace, rozdílné úrovně kardiovaskulární prevence (primární vs sekundární) nebo způsobu definice diabetu mellitus.

Důležitou otázkou je za jak dlouho se projeví preventivní účinek statinové terapie na výskyt diabetu a jak dlouho může přetrvávat. Ve studii Prasada a spol. se tento pozitivní efekt statinové terapie projevoval již v prvních třech měsících léčby a přetrvával déle než 3 roky²⁷⁶. Na základě naší studie je obtížné zhodnotit, jaká je minimální doba nezbytná pro to, aby se projevil pozitivní účinek statinů. Omezení na pacienty s antihyperlipidemickou terapií delší než tři měsíce před zahájením perorální antidiabetické terapie neukázalo významné odlišnosti ve výsledcích ve srovnání s celou skupinou.

Výsledky studie WOSCOPS ukazují na Kaplan-Meyerových křivkách, že po 3 letech užívání pravastatinu je riziko vývoje nového diabetu mellitus téměř shodné u pacientů

s pravastatinem i placebem. Nedávno publikovaná studie u nově diagnostikovaných diabetických pacientů užívajících perorální antidiabetika ukazuje, že statiny zřejmě neovlivňují absolutní riziko zahájení léčby inzulinem u těchto pacientů, ale významně však toto riziko oddalují. V této studii bylo prodloužení doby do zahájení terapie inzulinem o 26 % a v přepočtu na dobu trvání studie tedy o 10 měsíců²⁷⁷.

Také v naší studii byla kumulativní dávka vyšší než 280 DDD i vyšší než 800 DDD spojena s významně nižším rizikem zahájení terapie diabetu mellitus. Kontinuální užívání statinů déle než 1 rok před zahájením antidiabetické terapie však již mělo tendenci (i když statisticky nevýznamnou) riziko diabetu zvyšovat. Toto riziko bylo obdobné jako u pacientů, kteří ukončili užívání statinů více než 360 dní před zahájením antidiabetické terapie. Lze se proto domnívat, že i vzhledem k progresivnímu charakteru tohoto onemocnění, statiny spíše oddalují než zabráňují zahájení léčby pro diabetes mellitus 2. typu o několik měsíců až let a zde se budou dále podílet faktory zejména jako životní styl, ostatní rizika vývoje DM a současná terapie.

Bohužel z naší databáze není možné zjistit hladiny lipidů, tedy míru kompenzace hyperlipidemie u sledovaných pacientů. Můžeme se domnívat, že u pacientů s nekompenzovanou hyperlipidemií, kterých je u diabetických pacientů více než 50%²⁷⁸, převáží negativní dopad vysokých hladin lipidů nad pozitivním účinkem statinové terapie, zejména u dlouhodobě léčených a dlouhodobě nekompenzovaných pacientů. Stejný důvod může být i zvýšení rizika (i když nesignifikantní) u pacientů užívajících průměrnou denní dávku vyšší než 1 DDD, kde je možné předpokládat, že vyšší dávky statinů jsou předepisovány pacientům s nejvyššími hladinami lipidů.

Pacienti ve skupině případů v naší studii dvakrát častěji užívali jiná než statinová antihyperlipidemika než pacienti ve skupině kontrol. Fibráty snižují přednostně hladiny triglyceridů, které jsou rizikovými faktory pro vývoj diabetu mellitus 2. typu. Můžeme očekávat, že fibráty mohly být předepisovány přednostně pacientům s vysokým rizikem diabetu a tedy naše výsledky mohou být částečně ovlivněny indikací (confounding by indication).

Když jsme však vyloučili pacienty, kteří užívali fibráty, ze skupiny pacientů užívajících nestatinová antihyperlipidemika, zvýšené riziko zahájení perorální antidiabetické terapie ve srovnání s pravastatinem zůstalo signifikantní.

Bylo zjištěno, že také bezafibrát je schopen snižovat incidenci diabetes mellitus a to až o 36%, na základě aktivace PPAR-alfa (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), který kontroluje expresi genů zahrnutých do lipidového metabolismu a oddalovat nástup diabetes mellitus průměrně o 10 měsíců²⁷⁹. Naopak užívání gemfibrozilu v jiné studii nezvýšilo inzulinovou senzitivitu nebo glukózovou toleranci²⁸⁰.

Antihyperlipidemika jiná než statiny a fibráty mohou mít naopak prodiabetogenní účinek, což je známo zejména u kyseliny nikotinové. Počty pacientů užívajících jednotlivá

nestatinová antihyperlipidemika však byly příliš malé na to, abychom mohli analyzovat všechny tyto skupiny jednotlivě. Tento fakt by však neovlivnil srovnání mezi jednotlivými statiny.

V naší studii jsme všechny analýzy upravili pro užívání antihypertenzní léčby abychom minimalizovali vliv této léčby na sledovaný vztah. Je známo, že roční incidence diabetu mellitus 2. typu je 3x vyšší u hypertoniků než u normotenzní populace²⁸¹. Užívání léčiv jako jsou thiazidy, beta-blokátory nebo ACE inhibitory mohou ovlivnit glukózový metabolismus a tedy i vztah mezi užíváním statinů a zahájením antidiabetické léčby. Terapie neselektivními beta-blokátory byla spojena s častějším vývojem diabetes mellitus a může být mnohem diabetogennější než terapie thiazidovými diuretiky. Je známo, že thiazidy zasahují do glukózového metabolismu, ale této účinek se minimalizuje, pokud jsou podávány nízké dávky²⁸². Naopak terapie ACE inhibitory nebo blokátory AT₁ receptorů byla v řadě studií spojena se snížením rizika vývoje diabetes mellitus o 14-34%²⁸³.

Zdá se však, že spojení mezi antihypertenzní terapií a zahájením léčby diabetes mellitus se vztahuje zejména k intenzitě léčby než ke konkrétnímu použitému antihypertenzívu. Bylo zjištěno, že užívání antihypertenzní terapie je doprovázeno zvýšením inzulínové rezistence bez ohledu na používané antihypertenzívum²⁸⁴.

Limity

Naše studie má některé limity, které musejí být brány v úvahu. Na základě databáze, kterou jsme ve studii použili, nebylo možno stanovit kohortu pacientů se stejnými riziky vývoje diabetes mellitus. Nejméně variabilní soubor byl tedy ten, ve kterém byli všichni pacienti léčeni pro dyslipidémii. Proto jsme omezili základní kohortu na pacienty s historií chronického užívání antihyperlipidemik. Protože hyperlipidémie je silným rizikovým faktorem pro diabetes mellitus 2. typu, očekávali jsme v takto definovaném souboru také vyšší záchyt diabetu. Proto jsme nemohli hodnotit účinek statinů na snížení rizika přímo, ale pouze pokud se tento efekt lišil mezi jednotlivými antihyperlipidemiky.

Podle nizozemských guidelines pro léčbu diabetu mellitus 2. typu by měli být nově diagnostikovaní pacienti nejprve tři měsíce léčeni pouze dietními opatřeními²⁸⁵. Naše studie byla založena na informacích ze záznamů o preskripci a proto teoreticky do skupiny kontrol mohli být zařazeni i někteří pacienti s diagnózou diabetes mellitus, ale léčeni pouze dietními opatřeními. Dle studie Erkens a spol. u nizozemských pacientů s nově diagnostikovaným diabetem mellitus je první měsíc léčeno dietními opatřeními až 47% pacientů a ještě po 1 roce 29% pacientů²⁸⁶. Prevalence diabetes mellitus se zvyšuje s věkem a s přítomností dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů. Šance, že do skupiny kontrol budou vybráni nediodagnostikovaní nebo pacienti na dietě, se proto také zvyšuje. Stratifikace dle věkové kategorie a morbidit (obecné chronické i kardiovaskulární) ukázala, že vztah zahájení antidiabetické terapie u pacientů léčených pravastatinem, ostatními statiny a jinými než statinovými antihyperlipidemiky je u všech těchto skupin obdobný.

U pacientů s dalším onemocněním, např. s kardiovaskulární chorobou, jejichž zdravotní stav je mnohem častěji kontrolován lékařem, je mnohem pravděpodobnější, že u nich bude dříve diagnostikován diabetes mellitus ve srovnání se zdravějšími pacienty ve skupině kontrol, kteří navštěvují lékaře pravděpodobně méně často. Výsledky naší studie ukazují, že pacienti zahajující antidiabetickou terapii vskutku mají více chronických onemocnění a častější předepisování léčiv. Tento fakt však mohl vést spíše k podhodnocení vztahu mezi užíváním statinů a zahájením antidiabetické terapie. Navíc naše výsledky byly pro přítomnost kardiovaskulárního onemocnění a další medikaci upraveny.

6.2.5. ZÁVĚR

Cílem této studie bylo zjistit, zda pozorovaný vliv pravastatinu na snížení výskytu nového diabetes mellitus 2. typu bude obdobný i u ostatních statinů a u jiných než statinových antihyperlipidemik.

Tato studie tuto hypotézu podporuje. Zjistili jsme, že všechny statiny mohou snižovat riziko zahájení terapie diabetu mellitus 2. typu stejně jako pravastatin a že ve srovnání s pravastatinem je toto riziko u ostatních antihyperlipidemik zvýšené.

Vliv statinů na snížení výskytu nového diabetes mellitus 2. typu je však zřejmě dočasný. Statiny tedy pravděpodobně zahájení antidiabetické terapie pouze oddalují než aby působily zcela proti vývoji nového diabetes mellitus.

Výsledky této studie je však potřeba interpretovat s vědomím, že jde pouze o generaci hypotézy (signálu) o možných prospěšných účincích statinů a tyto výsledky bude nutné potvrdit v randomizované klinické studii.

7. ZÁVĚR PRÁCE

Cílem této práce bylo zhodnotit z několika pohledů užívání léčiv pro kardiovaskulární onemocnění a doplnit údaje o jejich terapeutické hodnotě.

Pro větší část této práce byla použita data z průběhu 90. let, tedy z období relativně velkých změn jak ve farmakoterapii tak i v politické a ekonomické situaci České republiky. V této době docházelo k výraznému nárůstu celkové spotřeby léčiv jak v počtu balení tak zejména ve finančních ukazatelích. Teprve až od konce 90. let však byla zahájena regulace preskripce, ovšem zaměřená zejména na regulaci celkových finančních nákladů na preskripci lékařů, nikoliv však úrovní jednotlivých předepisovaných léčiv (kromě nastavených preskripčních omezení, které přesouvaly preskripci určitých léčiv na specialisty).

Vzhledem ke svému zaměření mohou výsledky této práce sloužit jako podklady k současné široké diskusi o situaci ve zdravotnictví, protože ukazují také na několik problematických oblastí užívání této najnákladnější skupiny léčiv.

V první studii jsme ukázali na některé výrazné rozdíly ve spotřebě kardiovaskulárních léčiv mezi několika okresy České republiky a Velké Británie. Spotřeba sledovaných léčiv v České republice byla výrazně vyšší, nicméně některá léčiva, která patřila mezi ta nejpředepisovanější, měla pouze limitované údaje o terapeutické účinnosti (venofarmaka, vazodilatancia), nebo byla pravěpodobně vysoce nadužívaná (digoxin), nebo obsoletní (metipranolol). Tato léčiva měla ve Velké Británii pouze minimální preskripci. Navíc mezi okresy České republiky byly výrazně vyšší rozdíly ve spotřebě léčiv ve srovnání s velmi jednoduchou preskripcí v okresech Walesu. Předpokládáme, že zde významnou roli pravděpodobně hraje právě způsob regulace preskripce, který je zaměřen nejen na celkový finanční objem, ale i na konkrétní typ předepisovaných léčiv na základě výsledků medicíny založené na důkazech.

Ve druhé studii jsme ukázali, že nerovnost ve spotřebě léčiv mezi českými okresy lze částečně vysvětlit na základě rozdílů v sociální a ekonomické situaci obyvatel jednotlivých okresů. V oblastech s nízkým podílem vysokoškolsky vzdělané populace, nižší hustotou sítě ambulantních lékařů a nižším podílem jednočlenných domácností byla nižší spotřeba zejména novějších skupin léčiv (statiny, blokátory kalciových kanálů). Je známo, že uvedené faktory ovlivňují jak preskripční chování předepisujících lékařů tak i přístup k léčbě za strany pacientů. Potřeba léčby v těchto oblastech je však nejvyšší a také relativní prospěch z této léčby je v těchto oblastech vyšší, protože pacienti zde mají vyšší riziko kardiovaskulárního úmrtí. Na druhou stranu ovšem je třeba zjistit, zda užívání nových léčiv v ostatních okresech je dostatečně racionální, tedy podle medicíny založené na důkazech.

Další studie ukazuje, že i přes výrazný nárůst spotřeby léčiv a změnu spektra užívaných léčiv směrem k novějším skupinám léčiv, došlo pouze k mírnému zvýšení důrazu na dostatečnou kompenzaci tlaku krve u hypertenzních pacientů. Velké rezervy v dosahování požadovaných hodnot tlaku krve byly zjištěny zejména v rizikových skupinách pacientů s cévní mozkovou příhodou nebo diabetes mellitus v anamnéze.

Vyšší důraz na kontrolu tlaku krve samozřejmě přinese zvýšení nákladů, nicméně náklady se pak mohou vrátit ve formě příznivého ovlivnění průběhu onemocnění, snížení výskytu orgánových komplikací, rozvoji ICHS, cerebrovaskulárních příhod a renálních komplikací.

Výsledky poslední studie naznačují, že statiny, které představovaly skupinu léčiv s nejrychlejším nárůstem spotřeby, mají pravděpodobně určitý vliv na oddálení vývoje diabetes mellitus 2. typu, což by výrazně zvýšilo terapeutickou hodnotu těchto léčiv.

Přestože mechanismus extralipidových účinků, které jsou zřejmě podstatou tohoto příznivého efektu, je dobře dokumentován v experimentech, je nutné zdůraznit, že pro vytvoření jasných závěrů je potřeba, aby tyto výsledky byly potvrzeny i v randomizovaných klinických studiích.

I přes četná „guidelines“, přes jasné výsledky klinických studií a „evidence based medicine“ je však farmakoterapie pouze jednou ze součástí léčby. Základem úspěchů je především lidský přístup, tak jak to před více než 100 lety popsal Antoine de Saint-Exupéry:

„Vím, že přijde den, kdy se člověk trpící neznámou chorobou odevzdá do rukou fyziků. Ti se jej na nic nezeptají, odeberou mu krev, stanoví různé veličiny, navzájem je vynásobí, všechny výsledky pak zkontrolují dle logaritmických tabulek a jedinou tabletou nemocného vyléčí. Já ale, pokud onemocním, raději navštívím nějakého starého doktora. Ten mne prohlédne, poslechne, nahmatá pulz, prohmatá břicho. Pak si zapálí dýmku, odkašle si, podrbe se na bradě a usměje se na mne aby zmírnil mou bolest. Vážím si vědy, ale také lidské moudrosti⁷.

8. LITERATURA

- ¹ Vlček J, Macek K, Müllerová H. Farmakoepidemiologie, Farmakoekonomika, Farmakoinformatika. Vydání 1. Praha, Panax Co, s.r.o., 1999, 82 s.
- ² Hartzema AG, Porta MM, Tilson HH. Pharmacoepidemiology. An Introduction. Vydání 3. Harvey Whitney Books Company, 1998.
- ³ Strom BL. Pharmacoepidemiology, Vydání 3. John Willey & Sons, 2000.
- ⁴ World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992.
- ⁵ Bruthans J, Dzúrová D. Úmrtnost na nemoci oběhové soustavy v České republice po roce 1989. *Demografie* 1999;41:193-206.
- ⁶ Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Zdravotnická ročenka České republiky 2000. ÚZIS ČR; Praha 2002, 212 s.
- ⁷ Vítovec J, Špinar J a kol. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. GRADA Publishing, Praha 2004, s. 248.
- ⁸ Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Mahonen, M. et al. for the WHO MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Project.: Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet*, 353, 1999; 9164: s.1547-1557.
- ⁹ Dzúrová D. Mortality differentials in the Czech Republic during the post-1989 socio-political transformation. *Health and Place* 2000;6:351-362.
- ¹⁰ Kolektiv autorů. Spotřeba léčiv v České republice za rok 2003. www.sukl.cz, 28.7.2005
- ¹¹ von Ferber L. Type, scope und quality of drug utilisation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:471-476.
- ¹² Lipton HL, Bird AJ. Drug Utilisation Review in ambulatory care settings: State of the science and directions for outcomes research. *Med Care* 1993;31:1069-1082.
- ¹³ Šeflová M, Sechser T, Strnadová J, Škop B, Váchová M, Švihovec J. Cardiovascular drugs in Czechoslovakia – Registration and Consumption data. *Pol J Pharmacol Pharm* 1989;41:533-537.
- ¹⁴ Prokeš M. Dostupnost databází o preskripci léčiv pro hodnocení farmakoterapie. Dokument pro projekt ELPIDA (nepublikováno).
- ¹⁵ Ferguson JJ. Producing prescribing feedback on a national scale – Techniques, problems and potential. In: McGavock H. Handbook of drug use research methodology. Vydání 1. UK DURG, Newcastle, 2000, s.255, ISBN 0 9537011 07.
- ¹⁶ Leufkens HG, Urquhart J. Automated Pharmacy Record Linkage in The Netherlands. In: Strom BL. Pharmacoepidemiology. Vydání 3. 2000, John Wiley and Sons, Ltd.
- ¹⁷ De Vries C, Evans J, MacDonald T. MEMO record linkage – the shape of things to come. In: McGavock H. Handbook of drug use research methodology. Vydání 1. UK DURG, Newcastle, 2000, s.255, ISBN 0 9537011 07.
- ¹⁸ Walley T, Mantgani A. The UK General Practice Research Database. *Lancet* 1997;350:1097-1099.
- ¹⁹ Gorecka K, Hejdova M, Vander Stichele RH, Linhartova A, Kucera Z, Zemkova M, Vlcek J. Abstracts on drug utilisation research at seven International Conferences on Pharmacoepidemiology (ICPE): 1996-2002. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:621-622.
- ²⁰ Heerdink ER, Urquhart J, Leufkens HG. Changes in prescribed drug doses after market introduction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002 Sep;11:437-8.

-
- ²¹ Wessling A, Boëthius G. Measurement of drug use in a defined population. Evaluation of the Defined Daily Dose (DDD) methodology. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:207-210.
- ²² Bergman U, Wettermark B. Setting up and using DU90% technique. In: McGavock H. Handbook of drug use research methodology. Vydání 1. UK DURG, Newcastle, 2000, s.255, ISBN 0 9537011 07.
- ²³ Perlík F, Kubica Z, Štika L. Hodnocení spotřeby léků při zavádění pozitivních listů. *Čas Lék Čes* 1999;138:56-58.
- ²⁴ Sechser T, Bečvářová J, Bártů R, Filip K, Suchopár J. Kritéria hodnocení pozitivních listů. *Remedia* 1997;7:146-151.
- ²⁵ Bergman U, Popa C, Tomson Y, Wettermark B, Einarson TR, Aberg H, Sjöqvist F. Drug utilisation 90% - a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:113-118.
- ²⁶ Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety and cost of new cardiovascular drugs: a survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:701-706.
- ²⁷ EURO-MED STAT Group. EURO-MED-STAT: monitoring expenditure and utilisation of medicinal products in the European Union countries: a public health approach. *Eur J Public Health*. 2003 Sep;13(3 Suppl):95-100.
- ²⁸ Folino-Gallo P, Walley T, Frolich JC, Carvajal A, Edwards IR. Availability of medicines in the European Union: results from the EURO-Medicines project. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:441-6.
- ²⁹ www.sukl.cz, 28.7.2005
- ³⁰ Ruszczynska E, Biba V, Stika L, Czarnecki A. Comparison of drug utilisation of most commonly used drugs in Poland and Czech Republic. *Acta Pol Pharm* 1998;55:323-327.
- ³¹ EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001;357:995-1001.
- ³² Widimský J, Juráň F, Leisser J, Vaněk P, Lánská V. Stav farmakoterapie nemocných s ischemickou chorobou srdeční při diabetes mellitus v roce 1998 v České republice. *Vnitř Lek* 1999;45:696-702.
- ³³ Bennett KE, Williams D, Feely J. Under-prescribing of cardiovascular therapies for diabetes in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:835-841.
- ³⁴ Reikvam A, Kvan E, Aursnes I. Use of cardiovascular drugs after acute myocardial infarction: a marked shift towards evidence-based drug therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:451-456.
- ³⁵ GISSI 3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate single and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-1122.
- ³⁶ ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58500 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-685.
- ³⁷ Harder S, Thürmann P, Thierolf C, Klepzig H. Prescription of cardiovascular drugs in outpatient care: a survey of outpatients in a German University Hospital. *Int J Clin Pharmacol Therap* 1998;36:195-201.
- ³⁸ Shilo L, Hadari R, Kovatz S, Qasim M, Shenkman L. Appropriateness of nitrate use in a general medicine population. *Ann Pharmacother* 2001;35:1339-42.
- ³⁹ Thadani U. Secondary preventive potential of nitrates in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1993;17(Suppl F):30-36.
- ⁴⁰ Rywik TM, Rywik SL, Korewicki J, Broda G, Sarnecka A, Drewla J. A survey of outpatient management of elderly heart failure patients in Poland-treatment patterns. *Int J Cardiol* 2004;95:177-184.
- ⁴¹ Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Patterns of pharmacotherapy in patients hospitalised for congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5:195-200.
- ⁴² Hradec J. Digoxin v léčbě chronického srdečního selhání. Argumenty pro a proti. *Kapitoly z kardiologie* 2002;4:82-88.

-
- ⁴³ Widimský J, Lánská V, Magulová D, Sachová M. Průzkum názorů o diagnostice a léčbě srdečního selhání v praxi všeobecných lékařů v České a Slovenské republice v roce 1999. 1.část programu IMPROVEMENT of HF. *Prakt Lek* 2000;80:378-384.
- ⁴⁴ Xu KT, Moloney M, Phillips S. Economics of suboptimal drug use: cost-savings of using JNC-recommended medications for management of uncomplicated essential hypertension. *Am J Manag Care* 2003;9:529-36.
- ⁴⁵ Nordmann AJ, Krahn M, Logan AG, Naglie G, Detsky AS. The cost effectiveness of ACE inhibitors as first-line antihypertensive therapy. *Pharmacoeconomics* 2003;21:573-85.
- ⁴⁶ Onder G, Gambassi G, Landi F, Pedone C, Cesari M, Carbonin PU, Bernabei R; Investigators of the GIFA Study (SIGG-ONLUS). Trends in antihypertensive drugs in the elderly: the decline of thiazides. *J Hum Hypertens* 2001;15:291-297.
- ⁴⁷ Magrini A, Einarson T, Vaccheri A, McManus P, Montanaro A, Bergman U. Use of lipid-lowering drugs from 1990 to 1994: an international comparison among Australia, Finland, Italy (Emilia Romagna Region), Norway and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:185-189.
- ⁴⁸ Wang TJ, Stafford RS, Ausiello JC, Chaisson CE. Randomised clinical trials and recent patterns in use of statins. *Am Heart J* 2001;141:957-963.
- ⁴⁹ Joffres MR, Kamath TV, Williams GR, Casey J, Svenson LW. Impact of guidelines on health care use for the management of dyslipidemia in two Canadian provinces, Alberta and Nova Scotia, from 1990 to 2001. *Can J Cardiol* 2004;20:767-72.
- ⁵⁰ Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004;291:1864-1870.
- ⁵¹ Autier P, Creplet J, Vansant G, Brohet C, Paquot A, Muls E, Mullie P, Grivegne AR. The impact of reimbursement criteria on the appropriateness of „statin“ prescribing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:456-462.
- ⁵² Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, Gram LF. High persistence of statin use in a Danish population: compliance study 1993-1998. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:375-378.
- ⁵³ Larsen J, Vaccheri A, Andersen M, Montanaro N, Bergman U. Lack of adherence to lipid-lowering drug treatment. A comparison of utilization patterns in defined populations in Funen, Denmark and Bologna, Italy. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:463-471.
- ⁵⁴ Helin-Salmivaara A. ROHTO – a programme for rational prescribing in 1998-2001, s.30-33. In: *Finish Statistics on Medicines 2000, Helsinki 2001, s.297, ISSN 0786-2180.*
- ⁵⁵ Maggini M, Raschetti R, Traversa G. Drug prescription in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:429-430.
- ⁵⁶ Schubert I. Drug utilisation in Europe. Report of the EURO-DURG Workshop and Joint Symposium with the EACEPT. *Int J Clin Pharmacol Therap* 1998;36:176-179.
- ⁵⁷ Garattini S. The Drug Market in Four European Countries. *Pharmacoeconomics* 1998;14(Suppl 1):69-79.
- ⁵⁸ Rath D. Spotřeba léků v ČR a metody regulace výdajů za léky. <http://www.riebel.cz/lkcr/tm>, 21.7.2005
- ⁵⁹ Von Ferber L. Type, scope und quality of drug utilisation. *Int J Clin Pharmacol and Therap* 2001;39:471-476.
- ⁶⁰ Grundman M. Od komisí účelné farmakoterapie k lékovým komisím. I. Česko-Slovenská konference klinické farmakologie. Rožnov pod Radhoštěm 2003, Abstrakta s.19; ISBN 80-7042-347-1.
- ⁶¹ Szalayova A, Kafkova K. Farmakoterapeutické komise v Nizozemí – historie a současnost. I. Česko-Slovenská konference klinické farmakologie. Rožnov pod Radhoštěm 2003, Abstrakta s.49; ISBN 80-7042-347-1.
- ⁶² Kacirova I. Pharmacy and therapeutic (P&T) committees in US hospitals. I. Česko-Slovenská konference klinické farmakologie. Rožnov pod Radhoštěm 2003, Abstrakta s.23; ISBN 80-7042-347-1.
- ⁶³ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC Index With DDDs 2000. Oslo, Norway, 2000. 182 s.

-
- ⁶⁴ Morton DN. *Pharmacoepidemiology: Cardiovascular drugs. Analysis of prescribing patterns in 1 health authority over a 6 year period with the aim of identifying inequalities in prescribing.* (Master of pharmacy candidate's work). Cardiff 2001, Welsh School of Pharmacy, Cardiff University.
- ⁶⁵ Merlo J, Ranstam J, Rastam L et al. Age standardization of drug utilization: comparisons of different methods using cardiovascular drug data from Sweden and Spain. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:393-398.
- ⁶⁶ British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary* 39 March 2000. Pharmaceutical Press 2000, Wallingford. s. 758
- ⁶⁷ National Agency for Medicines and Social Insurance Institution. *Finish Statistics on Medicines 2000.* National Agency for Medicines: Helsinki, 2001. 297 s.
- ⁶⁸ Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-625.
- ⁶⁹ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
- ⁷⁰ Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-764.
- ⁷¹ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-1964.
- ⁷² Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-1954.
- ⁷³ Jonsson B, Cook JR, Pedersen TR. The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trial. *Diabetologia* 1999;42:1293-301.
- ⁷⁴ Grover SA, Coupal L, Zowall H, Alexander CM, Weiss TW, Gomes DR. How cost-effective is the treatment of dyslipidemia in patients with diabetes but without cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2001;24:45-50.
- ⁷⁵ Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-910.
- ⁷⁶ Ericsson CG, Nilsson J, Grip L et al. Effect of Bezafibrate Treatment Over Five Years on Coronary Plaques Causing 20% to 50% Diameter Narrowing (The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial [BECAIT]). *Am J Cardiol* 1997;80:1125-1129.
- ⁷⁷ Mackenbach JP, Bouvier-Colle MH, Jouglu E. „Avoidable“ mortality and health services: a review of aggregate data studies. *J Epidemiol Community Health* 1990;44:106-111.
- ⁷⁸ Bobak M, Hertzman C, Skodova Z, Marmot M. Socioeconomic status and cardiovascular risk factors in the Czech Republic. *Int J Epidemiol* 1999;28:46-52.
- ⁷⁹ Kunst AE, Groehof F, Mackebach JP and the EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health Occupational class and cause specific mortality in middle aged men in 11 European countries: comparison of population based studies. *Br Med J* 1998;316:1636-1642.
- ⁸⁰ Mackebach JP, Kunst AE, Cavelaars AEJM, Groenhof F, Geurts JJM, and the EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in western Europe. *Lancet* 1997;349:1655-1659.
- ⁸¹ Marmot M, Bobak M. International comparators and poverty and health in Europe. *Br Med J* 2000;321:1124-1128.
- ⁸² Marmot M. Socioeconomic Determinants of CHD Mortality. *Int J Epidemiol* 1989;18(Suppl 1):S196-S202.

-
- ⁸³ Dennis BH, Zhukovski GS, Shestov DB et al. The association of education with coronary heart disease in the USSR Lipid Clinics Research Study. *Int J Epidemiol* 1993;22:420-427.
- ⁸⁴ Brajczewski C, Rogucka E. Social class differences in rates of premature mortality among adults in the city of Wroclaw, Poland. *Am J Hum Biol* 1993;5:461-471.
- ⁸⁵ Bobak M, Skodova Z, Pisa Z, Poledne R, Marmot M. Political changes and trends in cardiovascular risk factors in the Czech Republic 1985-1992. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:272-277.
- ⁸⁶ Mayer O Jr, Simon J, Heidrich J, Cokkinos DV, De Bacquer D; EUROASPIRE II Study Group. Educational level and risk profile of cardiac patients in the EUROASPIRE II substudy. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:47-52.
- ⁸⁷ Bobak M, Hertzman C, Skodova Z, Marmot M. Association between psychosocial factors at work and non-fatal myocardial infarction in a population based case-control study in Czech men. *Epidemiology* 1998;9:43-47.
- ⁸⁸ Cavelaars AEJM, Kunst AK, Mackenbach JP. Socioeconomic inequalities in risk factors of morbidity and mortality in the European Community: an international comparison. *J Health Psychol* 1997;2:353-372.
- ⁸⁹ Williams RB, Barefoot JC, Califf RM, et al. Prognostic importance of social and economic resources among medically treated patients with angiographically documented coronary heart disease. *JAMA* 1992;267:520-526.
- ⁹⁰ Glicksman MD, Lazarus R, Wilson A, Leeder SROV. Social support, marital status and living arrangement correlates of cardiovascular disease risk factors in the elderly. *Soc Sci Med* 1995;40:811-814.
- ⁹¹ Benzeval M, Judge K. Access to health care in England: continuing inequalities in the distribution of GPs. *J Publ Hlth Med* 1996;18:33-40.
- ⁹² Payne A, Saul C. Variations in use of cardiology services in a health authority: comparison of coronary artery revascularisation rates with prevalence of angina and coronary mortality. *Br Med J* 1997;314:257-261.
- ⁹³ Bobak M, Marmot M. East-West mortality divide and its potential explanations: proposed research agenda. *Br Med J* 1996;312:421-425.
- ⁹⁴ Eames M, Ben-Shlomo Y, Marmot MG. Social deprivation and premature mortality: regional comparison across England. *Br Med J* 1993;307:1097-1102.
- ⁹⁵ Marmot MG, Shipley MJ, Rose G. Inequalities in death-specific explanations of a general pattern. *Lancet* 1984;1:1003-1006.
- ⁹⁶ Henricson K, Steberg P, Rametsteiner G Socioeconomic Factors, Morbidity and Drug Utilisation – An Ecological Study. *Pharmacoepi Drug Saf* 1998;7:261-267
- ⁹⁷ Majeed A, Ferguson J, Field J. Prescribing of beta-2 agonists and inhaled steroids in England: trends between 1992 and 1998, and association with material deprivation, chronic illness and asthma mortality rates. *J Pub Health Med* 1999;21:395-400.
- ⁹⁸ Pringle M, Morton-Jones A. Using unemployment rates to predict prescribing trends in England. *Brit J Gen Pract* 1994;44:53-56.
- ⁹⁹ Bakken K, Eggen AE, Lund E. Hormone replacement therapy in Norwegian women, 1996-1997. *Maturitas* 2001;40:131-141.
- ¹⁰⁰ Blennow G, Romelsjo A, Leifman H, Leifman A, Karlsson G. Sedatives and hypnotics in Stockholm: Social factors and kinds of use. *Am J Publ Hlth* 1994;84:242-246.
- ¹⁰¹ Nielsen MW, Hansen EH, Rasmussen NK. Patterns of psychotropic medicine use and related diseases across educational groups: national cross-sectional survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:199-204.
- ¹⁰² Lloyd DCEF, Scrivener G. Prescribing at the primary Care Group level: census data and prescribing indicators. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:93-101.
- ¹⁰³ Oreberg M, Jonsson GG, West K, Eberhard-Grahn M, Rastam L, Melander A. Large intercommunity difference in cardiovascular drug consumption: relation to mortality, risk factors and socioeconomic differences. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:449-454

-
- ¹⁰⁴ Packham C, Robinson J, Morris J, Richards C, Marks P, Gray D. Statin prescribing in Nottingham general practices: a cross-sectional study. *J Public Health Med* 1999;21:60-64.
- ¹⁰⁵ Merlo J, Lindberg G, Lindblad U, Lindgren A, Rastam A, Melander A. Utilisation of cardiovascular drugs (blood pressure lowering drugs, lipid lowering drugs and nitrates) and mortality from ischaemic heart disease and stroke. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:69-76.
- ¹⁰⁶ Agell M. Is academic medicine for sale? *New Engl J Med* 2000;342:1516-1518.
- ¹⁰⁷ Merlo J, Östergren PO, Hagberg O, Lindström M, Lindgren A, Melander A, Råstam L, Berglund G. Diastolic blood pressure and area of residence: multilevel versus ecological analysis of social inequity. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:791-798.
- ¹⁰⁸ Diez Roux AV. The Study of Group-Level Factors in Epidemiology: Rethinking Variables, Study Designs, and Analytical Approaches. *Epidemiol Rev* 2004;26:104-111.
- ¹⁰⁹ Morgenstern H. Ecological Studies. In: Rothman KJ, Greenland S (editor) *Modern Epidemiology*. Lippincott-Raven: Philadelphia 1998; s. 459-480.
- ¹¹⁰ Groenewegen PP, Leufkens HG, Spreeuwenberg P, Worm W. Neighbourhood characteristics and use of benzodiazepines in The Netherlands. *Soc Sci Med* 1999;48:1701-1711.
- ¹¹¹ Coburn D. Income inequality, social cohesion and the health status of populations: the role of neo-liberalism. *Soc Sci Med* 2000;51:135-146.
- ¹¹² Merlo J, Lynch JW, Yang M, Lindström M, Östergren PO, Rasmusen NK, Råstam L. Effect of Neighbourhood Social Participation on Individual Use of Hormone Replacement Therapy and Antihypertensive Medication: A Multilevel Analysis. *Am J Epidemiol* 2003;157:774-783.
- ¹¹³ Duncan C, Jones K, Moon G. Context, composition and heterogeneity: using multilevel models in health research. *Soc Sci Med* 1998;46:97-117.
- ¹¹⁴ Kearney PM, Whelton M, Reynolds P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-223.
- ¹¹⁵ Cífková R, Škodová Z, Lánská V, Adámková V, Novozámská E, Jozífová M, Plášková M, Hejl Z, Petržílková Z, Galovcová M, Palouš D. 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. *J Hum Hypertens* 2004;18:571-579.
- ¹¹⁶ Lackland DT. The Risks of Hypertension: A Renewed Call for High Blood Pressure Control. *Am J Hypertens* 2000;13:736-738.
- ¹¹⁷ De Henauw S, De Bacquer D, Fonteyne W, Stam M, Kornitzer M, De Backer G. Trends in the prevalence, detection, treatment and control of arterial hypertension in the Belgian adult population. *J Hypertens* 1998;16:277-284.
- ¹¹⁸ Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: Results from the health survey for England 1994. *J Hypertens* 1998;16:747-752.
- ¹¹⁹ Sega R, Cesana G, Valagussa F, Mancina G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: Results from the PAMELA Study. *Ann Exper and Clin Med* 1995;2:25-26.
- ¹²⁰ Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, Pajak A, Wiecek A, Krupa-Wojciechowska B, Wyrzykowski B. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004;18:557-562.
- ¹²¹ Shalnova SA, Deev DA, Oganov GS, Zhukovsky GS. Arterial hypertension impact on mortality in Russia. *Eur Heart J* 1998;19:705.
- ¹²² Dzerve V, Britcina N, Pakhomova J, Markovitcha I, Rinkuzs K, Mitjusheva G. Prevalence and control of hypertension in Latvia. *J Hypertens* 2004;18:587-590.
- ¹²³ Filipovský J, Magulová D, Svobodová V. Léčba arteriální hypertenze u praktického lékaře: výsledky celostátní studie. *Prakt Lek* 1999;79:351-355.

-
- ¹²⁴ Tesař V. Jaké jsou současné přístupy v léčbě hypertenze? *Lek Listy* 2001;č.19:6-11.
- ¹²⁵ Postel-Vinay A (editor). *A century of Arterial Hypertension*. 1. vydání, John Wiley & Sons Ltd., Chichester 1996; s. 213.
- ¹²⁶ WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organisation/ International Society of Hypertension Meeting. *J Hypertens* 1993;1:905-918.
- ¹²⁷ Horký K, Widimský J, Cífková R. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u léčby arteriální hypertenze. *Vnitr Lek* 1997;43:398-403.
- ¹²⁸ Guidelines Subcommittee of the World Health Organisation-International Society of Hypertension (WHO-ISH): 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
- ¹²⁹ The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Int Med* 1997;157:2413-2446.
- ¹³⁰ Horký K, Widimský J Sr, Cífková R, Widimský J Jr; Česká společnost pro hypertenzi. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze - verze roku 2000. *Vnitr Lek* 2000;46(Suppl 1):5-13.
- ¹³¹ Cífková R, Horký K, Widimský J sr, Widimský J jr, Filipovský J, Grundmann M, Monhart V, Rosolová H, Souček M, Špinar J, Vítovec J; Česká společnost pro hypertenzi. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. *Vnitr Lek* 2004;50:709-722.
- ¹³² Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
- ¹³³ Khattar RS, Swales JD, Dore C, et al.: Effect of Ageing on the prognostic Significance of Ambulatory Systolic, Diastolic, and Pulse Pressure in Essential Hypertension. *Circulation* 2001;104:783-789.
- ¹³⁴ National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1993;23:275-285.
- ¹³⁵ SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-3264.
- ¹³⁶ Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. For the Systolic hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997;360:757-764.
- ¹³⁷ Benetos A, Thomas F, Gautier S, Smulyan H, Guize L. Prognostic value of systolic and diastolic pressure in treated hypertensive men. *Arch Int Med* 2002;162:577-581.
- ¹³⁸ Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang G, Fagard RH, Safar ME. Pulse Pressure Not Mean Pressure Determines Cardiovascular Risk in Older Hypertensive Patients. *Arch Int Med* 2000;160:1085-1089.
- ¹³⁹ Antikainen RL, Jousilahti P, Vanhanen H, Tuomilehto J. Excess mortality associated with increased pulse pressure among middle-aged men and women is explained by high systolic blood pressure. *J Hypertens* 2000;18:417-423.
- ¹⁴⁰ Pelikánová T. Metabolický syndrom. *Vnitr Lek* 2003;49:900-906.
- ¹⁴¹ Rosolová H. Aktuální problémy v léčbě vysokého krevního tlaku. *Lek Listy* 2000;č.11:7-8.

-
- ¹⁴² Practice Guidelines Writing Committee. Practice Guidelines For Primary Care Physicians: 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779-1786.
- ¹⁴³ Špinar J, Vítovec J, Zicha J, et al.: Hypertenze diagnostika a léčba. 1. vydání, Grada, Praha 1999.
- ¹⁴⁴ Fagot-Campagna A, Balkau B, Simon D, Ducimetiere P, Eschwege E. Is Insulin an Independent Risk Factor for Hypertension? The Paris Prospective Study. *Int J Epid* 1997;26:542-550.
- ¹⁴⁵ Muller-Wieland D, Kotzka J, Knebel B, et al.: Metabolic syndrome and hypertension: patophysiology and molecular basis of insulin resistance. *Bas Res Cardiol* 1998;93(Suppl.2):131-134.
- ¹⁴⁶ Spangler JG, Bell RA, Summerson JH, et al. Hyperinzulinemie při hypertenzi. Souvislost s rasou, břišním typem obezity a hyperlipidemií. *JAMA-CS* 1998;6:565-568.
- ¹⁴⁷ Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ et al. Long-Term Weight Loss and Changes in Blood Pressure: Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1-11.
- ¹⁴⁸ Messerli FH, Schmieder RE, Weir MR. Sol'. Povodca postihnutia cielových orgánov hypertenzie? *JAMA-CS* 1998;6:249-251.
- ¹⁴⁹ Swales JD. Hypertension in the Political Area. *Hypertension* 2000;35:1179-1182.
- ¹⁵⁰ Cífková R. Ambulantní monitorování krevního tlaku může přispět ke snížení nákladů na farmakoterapii hypertenze. *JAMA-CS* 1998;6:55-57.
- ¹⁵¹ Cífková R. Měření krevního tlaku mimo ordinaci lékaře. *JAMA-CS* 1998;6:531-532.
- ¹⁵² Pickering T. Recommendations for the Use of Home (Self) and Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens* 1995;9:1-11.
- ¹⁵³ Staessen JA, et al. Antihypertensive Treatment Based on Conventional or Ambulatory Blood Pressure Measurement. *JAMA* 1997;278:1065-1072.
- ¹⁵⁴ Filipovský J. Prognostický význam ambulantního monitorování krevního tlaku. *Hypertenze* 1999;2:6.
- ¹⁵⁵ Widimský J, Balažovjeh I, Lánská V. Přínos domácího měření tlaku k léčbě hypertenze v praxi všeobecných lékařů. *Vnitr Lek* 1999;45:569-577.
- ¹⁵⁶ Weiser B, Mengden T, Dusing R, et al. Normal Values of Blood Pressure Self-Measurement in View of the 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines. *Am J Hypertens* 2000;13:940-943.
- ¹⁵⁷ Meyers MG. Blood Pressure self-Measurement: Where Do We Go From Here? *Am J Hypertens* 2000;13:946-947.
- ¹⁵⁸ Psaty BM, Nicholas LS, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health Outcomes Associated With Antihypertensive Therapies Used as First – Line Agents. *JAMA* 1997;277:739-745.
- ¹⁵⁹ Widimský J. Arteriální hypertenze. Minimum pro praxi. 2. vydání, Triton, Praha 2000.
- ¹⁶⁰ Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first line agents: a network metaanalysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544.
- ¹⁶¹ ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
- ¹⁶² Weber M. Clinical implications of the new definition of hypertension. Congress Report. www.incirculation.net 21.6.2005.
- ¹⁶³ Mancia G, Omboni S, Grassi G. Combination Treatment in Hypertension. The VeraTran Study. *Am J Hypertens* 1997;10:153S-158S.
- ¹⁶⁴ Vlček J, Tesarova M, Fendrich Z. Analysis of pharmacotherapy of hypertension in out-patients. *Pharm World Sci* 1995;17:81-86.

-
- ¹⁶⁵ Widimský J. Hypertenze starších osob. *Hypertenze* 1999;2:11-21.
- ¹⁶⁶ Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of all and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-1756.
- ¹⁶⁷ Nikolaus T, Sommer A, Becker C. Treatment of arterial hypertension with diuretics, beta- and calcium channel blockers in old patients. *Z Gerontol Geriat* 2000;33:427-432.
- ¹⁶⁸ Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-872.
- ¹⁶⁹ Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-1285.
- ¹⁷⁰ MRC working party: Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Patients. *Br Med J* 1992;304:405-412.
- ¹⁷¹ Elliott WJ. Management of Hypertension in the Very Elderly Patient. *Hypertension* 2004;44:800-804.
- ¹⁷² Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-796.
- ¹⁷³ UK Prospective Diabetes Study group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998;317:713-720.
- ¹⁷⁴ UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improve blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *Br Med J* 1998;317:720-726.
- ¹⁷⁵ Wallenius S, Kumpusalo E, Parnanen H et al. Drug treatment for hypertension in Finish primary health care. *Eur J Clin Pharmacol* 1998, 54: 793-799.
- ¹⁷⁶ Klungel OH, de Boer A, Paes AHP, Seidell JC, Bakker A. Sex Differences in atihypertenisve drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1545-1553.
- ¹⁷⁷ Klungel OH, de Boer A, Paes AHP, Seidell JC, Bakker A. Sex Differences in the Treatment of Hypertension: International Trends. *Pharmacoepid Drug Saf* 1996;5:S57.
- ¹⁷⁸ Jabary NS, Herrero AM, Gonzales JA. The Use of Antihypertensive Therapy in Spain (1986-1994). *Am J Hypertens* 2000;13:607-610.
- ¹⁷⁹ Siegel D, Lopez J. Trends in antihypertensive drug use in the United States: do the JNC V recommendations affect prescribing? Fifth Joint National commission on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 1997;278:1745-1748.
- ¹⁸⁰ Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- ¹⁸¹ Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP et al. Trends in hypertension prevalence and management in Southwestern France, 1985-1996. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1230-1235.
- ¹⁸² Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and Antihypertensive therapy as risk factors for type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-912.
- ¹⁸³ Jacob S, Rett K, Herikse EJ. Antihypertensive therapy a Insulin Sensitivity: Do We Have to Redefine the Role of beta-blocking Agents? *Am J Hypertes* 1998;11:1258-1265.
- ¹⁸⁴ Pospíšilová Y. Studie United Kingdom Prospective Diabetes Study a co z ní vyplývá. *Vnitr Lek* 2000;46:709-714.

-
- ¹⁸⁵ Sumit RM. Beta-blockers for the Treatment of Hypertension in Patients with Diabetes: Exploring the Contraindication Myth. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:435-439.
- ¹⁸⁶ McKeigue P, Reynard JM. Relation of nocturnal polyuria of the elderly to essential hypertension. *Lancet* 2000;355:486-488.
- ¹⁸⁷ Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of Diuretic-Based Antihypertensive Treatment on Cardiovascular Disease Risk in Older Diabetic Patients With Isolated Systolic Hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-1892.
- ¹⁸⁸ Kaplan NM. Diuretics: Cornerstone of Antihypertensive Therapy. *Am J Cardiol* 1996;77:3B-5B.
- ¹⁸⁹ Furberg CD, Psaty BM, Meyer J. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-1331.
- ¹⁹⁰ Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-1954.
- ¹⁹¹ Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effect of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-365.
- ¹⁹² Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-616.
- ¹⁹³ The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
- ¹⁹⁴ Tazeen HJ, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Progression of Nondiabetic Renal Disease. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87.
- ¹⁹⁵ Burge F, Kephart G, Flowerdew G, Putnam W, Comeau DG, Whelan AM, Sketris I, Sclar D. Physician characteristics in relation to cardiovascular drugs commonly prescribed for hypertension in Nova Scotia. *Can J Clin Pharmacol* 2001;8:139-145.
- ¹⁹⁶ King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diab Care* 1998;21:1414-1431.
- ¹⁹⁷ Miettinen H, Lehto S, Salomaa VV et al. Impact of diabetes on mortality after the myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
- ¹⁹⁸ Hafner SM. Do interventions to Reduce Coronary Heart Disease Reduce the Incidence of Type 2 Diabetes? A possible Role for Inflammatory Factors. *Circulation* 2001;103:346-347.
- ¹⁹⁹ Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000;23:1278-1283.
- ²⁰⁰ Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290:1884-1890.
- ²⁰¹ Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KMV et al. Projection of diabetes burden through 2050. *Diabetes Care* 2001;24:1936-1940.
- ²⁰² Ford ES, Giles WH, Dietz Wh. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
- ²⁰³ Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulínové resistance. TRITON. Praha 2003, 1. vydání, 182 s.
- ²⁰⁴ Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays H. Effects of lipid-Altering Treatment in Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 2004;93(suppl):18C-26C.
- ²⁰⁵ Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, et al. and Diabetes Prevention Program Reserch Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *A Engl J Med* 2002;346:393-403.

-
- ²⁰⁶ Tuomiletho J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
- ²⁰⁷ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
- ²⁰⁸ Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-161.
- ²⁰⁹ Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004;64:2537-2565.
- ²¹⁰ Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882-1885.
- ²¹¹ Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9.
- ²¹² Hulley S, Grady D, Bush T a spol: Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-613.
- ²¹³ Prisant LM: Preventing Type II Diabetes Mellitus. *J Clin Pharmacol* 2004;44:406-413.
- ²¹⁴ Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-362.
- ²¹⁵ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
- ²¹⁶ Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
- ²¹⁷ Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
- ²¹⁸ LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;339:1349-1357.
- ²¹⁹ Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarct survivors with average cholesterol levels. Subgroup analysis in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513-2519.
- ²²⁰ Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langerdorfer A, Stein EA, Krueyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
- ²²¹ Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, Hague W, Beller E, Arulchavam M, Baker J, Tonkin A, the LIPID Study Group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003;26:2713-2721.
- ²²² Hafner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K. Reduced coronary events in simvastatin – treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroups analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-2667.

-
- ²²³ Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol – lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo – controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
- ²²⁴ Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413-428.
- ²²⁵ Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996;348:1079-1082.
- ²²⁶ Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, et al. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781-1791.
- ²²⁷ MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994;344:633-638.
- ²²⁸ Crisby M, Nordin-Frederiksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilisation. *Circulation* 2001;103:926-933.
- ²²⁹ Rodriguez EG, Dodge HH, Birzescu MA, et al. Use of lipid-lowering drugs in older adults with and without dementia: a community-based epidemiological study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1852-1856.
- ²³⁰ Darvesh S, Martin E, Walsh R, et al. Differential effects of lipid-lowering agents on human cholinesterases. *Clin Biochemistry* 2004;37:42-49.
- ²³¹ Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-Activity Relationships for Inhibition of Farnesyl Diphosphate Synthase in Vitro and Inhibition of Bone Resorption in Vivo by Nitrogen-Containing Bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Therap* 2001;296:235-242.
- ²³² Chung Y, Lee M, Lee S, et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1137-1142.
- ²³³ Cruz AC, Gruber BL. Statins and Osteoporosis: Can these lipid-lowering drugs also bolster bones? *Clev Clin J Med* 2002;69:277-288.
- ²³⁴ Massy ZA, Keane WF, Kasiske BL. Inhibition of the mevalonate pathway: benefits beyond cholesterol reduction? *Lancet* 1996;347:102-103.
- ²³⁵ Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol* 2002;86:5-18.
- ²³⁶ Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, et al. In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1327-1332.
- ²³⁷ Bellosta S, Bernini F, Ferri N, et al. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 1998;137:S101-S109.
- ²³⁸ Chiariello M, Marinissen MJ, Gutkind JS. Regulation of c-myc expression by PDGF through Rho GTPases. *Nat Cell Biol* 2001;3:580-586.
- ²³⁹ Hernández-Presa M, Ortego M, Tunon J, et al. Simvastatin reduces NF-κB activity in peripheral mononuclear and in plaque cells of rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet. *Cardiovasc Res* 2003;57:168-177.
- ²⁴⁰ Collins T, Cybulsky MI. NF-κB: pivotal mediator or innocent bystander in atherosclerosis? *J Clin Invest* 2001;107:255-264.
- ²⁴¹ Temelkova-Kurktschiev T, Siegert G, Bergmann S, et al. Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism* 2002;51:743-749.
- ²⁴² Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomised trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
- ²⁴³ Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-α function. *Nature* 1997;389:610-614.

-
- ²⁴⁴ Girard J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance? *Diabetes Metab* 1997;23(Suppl 3):16-24.
- ²⁴⁵ Schmidt MA, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-1652.
- ²⁴⁶ Tan KCB, Chow WS, Tam SCF, et al. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:563-568.
- ²⁴⁷ for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators, Ridker PM, Rifai MA, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230-235.
- ²⁴⁸ Ridker PM, Miles JS, Downs JR, et al. Lovastatin 20-40 mg/ day lowers high sensitivity C-reactive protein levels in AFCAPS/ TexCAPS. *Circulation* 2000;201(Suppl):II833.
- ²⁴⁹ Ridker PM, Rafai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-1193.
- ²⁵⁰ Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999;353:118-119.
- ²⁵¹ Vaughan CJ. Prevention of stroke and dementia with statins: effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol* 2003;91(suppl):23B-29B.
- ²⁵² Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol* 1996;18:669-675.
- ²⁵³ Groop L. Pathogenesis of type 2 diabetes: the relative contribution of insulin resistance and impaired insulin secretion. *Int J Clin Pract Suppl* 2000;113:3-13.
- ²⁵⁴ Tomas E, Lin YS, Dagher Z, et al. Hyperglycemia and insulin resistance: possible mechanisms. *Ann N Y Acad Sc* 2002;967:43-57.
- ²⁵⁵ Smith U. Impaired ('diabetic') insulin signalling and action occur in fat cells long before glucose intolerance – is insulin resistance initiated in the adipose tissue? *Int J Obes* 2002;26:897-904.
- ²⁵⁶ Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, et al. Free Fatty Acid Elevation Impairs Insulin-Mediated Vasodilation and Nitric Oxide Production. *Diabetes* 2000;49:1231-1238.
- ²⁵⁷ Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, et al. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 2000;150:121-127.
- ²⁵⁸ Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/Insulin Resistance Is Associated with Endothelial Dysfunction. Implication for the Syndrome of Insulin Resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-2610.
- ²⁵⁹ Liao JK: Endothelium and acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998;44:1799-1808.
- ²⁶⁰ Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK. Molecular biology of atherosclerosis. *Int J Cardiol* 1997;62(Suppl 2):S23-S29.
- ²⁶¹ Scot CL. Diagnosis, Prevention and Intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl):35i-42i.
- ²⁶² Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993;341:1496-1500.
- ²⁶³ Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76-82.
- ²⁶⁴ O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 months. *Circulation* 1997;95:1126-1131.
- ²⁶⁵ Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-487.
- ²⁶⁶ Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. The effects of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-493.

-
- ²⁶⁷ Laufs U, La Fata V, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated downregulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1997;272:725-731.
- ²⁶⁸ Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-1135.
- ²⁶⁹ Laufs U, Liao JK. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:143-148.
- ²⁷⁰ Corsini A, Pazzucconi F, Pfister P, et al. Inhibition of proliferation of arterial smooth-muscle cells by fluvastatin. *Lancet* 1996;348:1584.
- ²⁷¹ Von Korf M., Wagner EH, Saunders K: A chronic disease scores from automated pharmacy data. *J Clin Epidem* 1992;45:197-203.
- ²⁷² World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo: WHO collaborating centre for Drug Statistics Methodology - Nordic Council on Medicines, 1999.
- ²⁷³ Güçlü F, Özmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacoth* 2004;58:614-618.
- ²⁷⁴ Sever PS, Dahlöf B, Poulter NL, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
- ²⁷⁵ Scott CL. Diagnosis, Prevention, and Intervention for the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92(suppl):35i-42i.
- ²⁷⁶ Prasad GVR, Kim SJ, Huang M, Nash MM, Zaltzman JS, Fenton SSA, Cattran DC, Cole EH, Cardella CJ. Reduced Incidence of New-Onset Diabetes Mellitus after Renal Transplantation with 3-hydroxy-3-Methyl-Coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins). *Am J Transplant* 2004;4:1897-1903.
- ²⁷⁷ Yee A, Majumdar SR, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Statin use in Type 2 diabetes mellitus is associated with a delay in starting insulin. *Diabet Med* 2004;21:962-967.
- ²⁷⁸ Erkens JA, Herings RMC, Stolk RP, Spoelstra JA, Grobbee DE, Leufkens HGM. Cardiovascular risk factors and diseases precede oral hypoglycaemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 2002;55:345-9.
- ²⁷⁹ Tenebaum A, Motro M, Fisman EZ, Schwammenthal E, Adler Y, Goldenberg I, Leor J, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligand Bezafibrate for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2004;109:2197-2202.
- ²⁸⁰ Sane T, Knudsen P, Vuorinen-Markkola H, et al. Decreasing triglyceride by gemfibrozil therapy does not affect the glucoregulatory or antilipolytic effect of insulin in non-diabetic subjects with mild hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1995;44:589-596.
- ²⁸¹ Samuelsson O, Hedner T, Berglund G, et al. Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact on non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive men in the Primary Prevention Trial Goteborg, Sweden. *J Hum Hypertens* 1994;8:257-263.
- ²⁸² Sumit RM. Beta-blockers for the Treatment of Hypertension in Patients with Diabetes: Exploring the Contraindication Myth. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:435-439.
- ²⁸³ Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004;64:2537-2565.
- ²⁸⁴ Gurwitz JH, Bohn RL, Glyn RJ, et al. Antihypertensive drug therapy and the initiation of the treatment for diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993;118:273-278.
- ²⁸⁵ Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, De Grauw WJC, Cromme PVM, Reenders K et al. Dutch College of General Practitioners' guidelines on type 2 diabetes mellitus (first revision). *Huisarts Wet* 1999;42:67-84.

²⁸⁶ Spoelstra JA, Stolk RP, Klungel OH, Erkens JA, Rutten GEHM, Leufkens HGM, Grobbee DE. Initiation of glucose-lowering therapy in Type 2 diabetes mellitus patients in general practice. *Diab Med* 2004;21:896-903.

9. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

χ^2 -test	chí kvadrát test
ACC	přidružený klinický stav
ACE	angiotenzin konvertující enzym
AHT	antihypertenzíva
AMTK	ambulantní monitorování tlaku krve
AT	angiotenzin
ATC klasifikace	anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace
BMI	body mass index
BMP-2	kostní morfogenetický protein-2
BNF	British National Formulary
CMP	cévní mozková příhoda
CRP	C-reaktivní protein
CVS	kardiovaskulární
ČR	Česká republika
ČSH	Česká společnost pro hypertenzi
DDD	definovaná denní dávka
DHEC	dihydroergocristin
DID	definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den
DM	diabetes mellitus
dTK	diastolický tlak krve
DU	drug utilisation
DURG	Drug Utilisation Research Group
ED	endoteliální dysfunkce
EMA	European Medicine Agency
eNOS	endoteliální syntáza oxidu dusnatého
ERGM	ergoloidmesilát
ESH	Evropská společnost pro hypertenzi
FPP	farnesylpyrofosfát
GGPP	geranylgeranylpyrofosfát
GPRD	General Practician Research Database
GTP/GDP	guaosintrifosfát/ guanosindifosfát
HDL	lipoproteiny s nízkou hustotou
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A
HR	hazard ratio
HRT	hormone replacement therapy
HT	hypertenze
ICAM-1	intercelulární adhezivní molekuly-1
ICHS	ischemická choroba srdeční
I κ B	inhibiční podjednotka nukleárního faktoru-kB
IL-6	interleukin-6
IM	infarkt myokardu
INSN	inositolnikotinát
IR	inzulínová rezistence
ISH	izolovaná systolická hypertenze
JNC	Joint National Committee

LDL	lipoproteiny s vysokou hustotou
LFA-1	leukocytární funkční antigen-1
LP	léčivý přípravek
MEMO	Medicine Monitoring
MMP	metaloproteináza
NA	not applicable
NF-kB	nukleární faktor-kB
NIS	Nemocniční Informační Systém
NO	oxid dusnatý
NYHA	New York Heart Association
OR	odds ratio, poměr šancí
PACT	
PDD	předepsaná denní dávka
PDGF	od destiček odvozený růstový faktor
PI3K	fosfatidylinositol-3 kináza
PIAS	Prescription Information Analytic Systém
PPS	Prescription Pricing Service
RAS	renin-angiotensin-systém
RF	rizikový faktor
SD	standard deviation, standardní odchylka
SE	socioekonomický
SS	srdeční selhání
sTK	systolický tlak krve
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TK	tlak krve
TNF- α	tumor nekrotizující faktor- α
VMK	volné mastné kyseliny
VSD	vazodilatační
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
WHO	Světová Zdravotnická Organizace
XNTN	xantinolnikotinát

10. SOUHRN

Úvod

Zvyšující se prevalence chronických forem kardiovaskulárních onemocnění, jejichž léčba je u většiny pacientů doživotní, s sebou nese výrazný nárůst spotřeby kardiovaskulárních léčiv. Vzhledem k tomu, že zdroje na financování zdravotní péče nejsou nevyčerpatelné, je nutné, aby léčiva byla využívána účelně a racionálně. Je proto nezbytné sledovat trendy ve farmakoterapii a preskripci léčiv v reálné praxi, a na jejich základě hodnotit léčiva z pohledu epidemiologického, ekonomického nebo sociálního.

Cíl práce

Cílem této práce bylo zhodnotit z několika pohledů užívání léčiv pro kardiovaskulární onemocnění a doplnění údajů o jejich terapeutické hodnotě na základě použití několika velkých lékových databází a různých farmakoepidemiologických přístupů.

Konkrétní problémy byly řešeny ve čtyřech samostatných studiích:

- 1) Srovnání spotřeby kardiovaskulárních léčiv ve vybraných okresech České republiky a Velké Británie.
- 2) Spotřeba kardiovaskulárních léčiv, mortalita a socioekonomické parametry: ekologická studie ve 20 okresech České republiky.
- 3) Analýza léčby hypertenze u praktických lékařů v České republice v 90. letech.
- 4) Extralipidové účinky statinů a prevence diabetes mellitus 2. typu.

1) Srovnání spotřeby kardiovaskulárních léčiv ve vybraných okresech České republiky a Velké Británie.

Mnoho studií zabývajících se kvalitou a nákladovou efektivitou farmakoterapie zjistilo, že podíl nevhodné nebo diskutabilní terapie je neobyčejně vysoký. Mezinárodní srovnávací studie spotřeby léčiv, ve kterých je zahrnuta Česká republika jsou spíše ojedinělé, přestože mohou být zajímavé například jako podklad k utváření lékové politiky.

Cílem této studie bylo porovnat spotřebu vybraných skupin kardiovaskulárních léčiv a zjistit trendy ve spotřebě těchto léčiv v letech 1997 – 2000 ve vybraných okresech České republiky a Velké Británie.

Metodika a výsledky

Jedná se o retrospektivní přehled spotřeby léčiv. K analýze byla použita preskripční data z databáze VZP v pěti okresech střední Moravy a Slezska a z databáze PIAS v pěti okresech v jižním Walesu ve Velké Británii.

Průměrná celková spotřeba sledovaných léčiv byla v českých okresech výrazně vyšší než v okresech Velké Británie (478,1 DID a 287,9 DID v českých a welšských okresech v II.00) . V okresech Velké Británie byla vyšší spotřeba pouze u nifedipinu, blokátorů AT₁ receptorů a statinů.

Některá léčiva, která patřila mezi nejpředepisovanější léčiva v českých okresech, mají pouze velice limitovaná data o terapeutické účinnosti (venofarmaka, periferní vazodilatancia).

V České republice se v preskripci na rozdíl od Walesu stále ještě vyskytovala některá obsoletní léčiva, jako je reserpin a také výrazně vyšší spotřeba digoxinu ve srovnání s welšskými okresy (14,4 DID a 5,8 DID v českých a welšských okresech v II.00). Jejich spotřeba ale výrazně klesala.

Mezi sledovanými okresy České republiky byly mnohem výraznější rozdíly v objemu spotřeby léčiv než mezi sledovanými okresy Walesu.

V obou zemích bylo možné shodně vysledovat jednotný trend zvýšené spotřeby léčiv novějších farmakoterapeutických skupin jako jsou blokátory kalciových kanálů, ACE inhibitory, statiny a kardioselektivní beta-blokátory.

2) Spotřeba kardiovaskulárních léčiv, mortalita a socioekonomické parametry: ekologická studie ve 20 okresech České republiky.

Sociální a ekonomické faktory představují jednu ze zásadních determinant v ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbidity. Bylo prokázáno, že socioekonomické faktory také významně ovlivňují spotřebu léčiv na individuální a lokální úrovni.

Cílem této ekologické studie bylo zhodnocení rovnoměrnosti spotřeby vybraných skupin kardiovaskulárních léčiv na úrovni okresů ve vztahu k několika ukazatelům socioekonomické situace obyvatel.

Metodika a výsledky

Pro toto hodnocení spotřeby léčiv jsme použili souhrnná preskripční data z 20 okresů České republiky poskytnuté VZP a pět samostatných ukazatelů sociální a ekonomické situace v jednotlivých okresech v roce 2000. Tyto údaje byly získány z Českého statistického úřadu a Ministerstva práce a sociálních věcí.

Studie ukazuje na významné rozdíly ve spotřebě kardiovaskulárních léčiv na úrovni okresů České republiky, které v této studii u některých skupin léčiv dosahovaly až desetinásobku.

Variabilita ve spotřebě některých kardiovaskulárních léčiv byla zde ovlivněna socioekonomickými charakteristikami těchto okresů. Naše studie ukazuje, že nejvíce citlivá k rozdílům v socioekonomickém postavení obyvatel okresů byla spotřeba zejména nových skupin léčiv jako jsou dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů, verapamil a diltiazemu, ACE inhibitory a statiny, u kterých pět sledovaných SE ukazatelů vysvětlovalo více než 60% variability spotřeby léčiv ve sledovaných okresech.

Nejvýraznější vliv na rozdíly ve spotřebě léčiv ze sledovaných SE parametrů měl podíl vysokoškolsky vzdělaných obyvatel, hustota sítě ambulantních lékařů a podíl jednočlenných domácností.

3) Analýza léčby hypertenze u praktických lékařů v České republice v 90. letech.

Kontrola hypertenze v populaci závisí velkou měrou na znalostech a terapeutických postupech praktických lékařů, u nichž je většina pacientů s hypertenzí dispenzarizována. Vzhledem ke změnám v přístupu k léčbě hypertenze v 90. letech je významné sledovat jak se tyto změny odrazilily v míře kompenzace a typu používaných léčiv.

Cílem této studie bylo popsat vývoj v léčbě hypertenze u praktických lékařů v České republice v 90. letech, zjistit charakteristiky pacientů s hypertenzí, míru úspěšnosti kompenzace TK a typ předepisovaných antihypertenziv celkově i vzhledem k jednotlivým charakteristikám pacientů.

Metodika a výsledky

V této retrospektivní průřezové analýze byla sledována terapie hypertenze u pacientů 12 náhodně vybraných praktických lékařů působících v různých regionech ČR. Byly sbírány údaje v letech 1992, 1996 a 1999 rutinně shromažďované v písemné zdravotní dokumentaci pacientů.

Do studie bylo zahrnuto celkem 862 pacientů, 47,6% mužů a 52,4% žen. Průměrný věk v souboru byl $62,5 \pm 11,0$ let, muži byli průměrně o 4,5 roku mladší než ženy.

Výsledky studie ukazují, že i přes určité zlepšení během sledovaného období, přetrvávala u hypertenzních pacientů nízká kompenzace TK (36,2% v roce 1999). Toto zjištění představuje výzvu pro sledované lékaře ke zvýšenému úsilí v dosahování doporučených hodnot TK, ale také snižování výskytu rizikových faktorů jako je obezita a hypercholesterolemie, jejichž průměrné hodnoty v souboru byly vysoko nad hranicemi normálních hodnot.

Pozitivní byla struktura látek užívaných pro léčbu hypertenze, ve smyslu stále nejužívanější skupiny diuretik a beta-blokátorů (54,0% a 63,2 % pacientů v roce 1999) a výrazného nárůstu užívání ACE inhibitorů (z 1,7% v roce 1992 na 35,2% v roce 1999), které bylo významně vyšší u pacientů s diabetes mellitus (OR 2,59 [1,78;3,79]) a ICHS (OR 2,27 [1,57;3,28]) v anamnéze než u ostatních pacientů v souboru.

Uspokojivé je i snížené užívání centrálních antihypertenziv jako je reserpin a snížené užívání nifedipinu ve sledovaném období.

4) Extralipidové účinky statinů a prevence diabetes mellitus 2. typu.

Experimentální i klinické zkušenosti s antihyperlipidemiky ze skupiny statinů v poslední době ukazují, že mohou mít kromě antihyperlipidemického účinku i jiné, na snížení cholesterolu nezávislé účinky. Jedním z možných příznivých účinku statinů je jejich schopnost ovlivňovat různé patofyziologické procesy vývoje diabetes mellitus 2. typu a tím přispívat k oddálení či prevenci výskytu tohoto onemocnění. U pravastatinu byl pozorován vliv na vývoj diabetes mellitus 2. typu. Není však známo, zda podobný účinek mohou vykazovat i ostatní statiny a jiná než statinová antihyperlipidemika.

Cílem této studie bylo zjistit, zda vliv na vývoj diabetu mellitus 2. typu, který byl pozorován u pravastatinu bude obdobný i u ostatních statinů a u jiných než statinových antihyperlipidemik. Dalším cílem bylo zjistit závislost tohoto vztahu na dávce a délce užívání statinů.

Metodika a výsledky

Studie byla prováděna metodikou případů a kontrol na základě použití dat z databáze PHARMO RLS.

Z kohorty 12 510 pacientů, kteří užívali antihyperlipidemika, jsme do studie zařadili 757 případů, kteří ve sledovaném období začali užívat antidiabetika a 2259 kontrol. Průměrný věk případů a kontrol byl 62,6 roků (SD 10,2) a 39,6% byly ženy.

Zjistili jsme, že pacienti, kteří kdykoliv během sledovaného období užívali ostatní statiny měli snížené riziko zahájení terapie diabetu mellitus 2. typu ve stejné míře jako pacienti užívající pravastatin (OR 1,10 [0,87; 1,40]), zatímco pacienti užívající jiná než statinová antihyperlipidemika měli toto riziko zvýšené (OR 2,68 [1,81; 3,97]).

Statiny však pravděpodobně zahájení antidiabetické terapie pouze oddalují než aby působily zcela proti vývoji nového diabetes mellitus.

Jde pouze o generaci hypotézy (signálu) o možných prospěšných účincích statinů a tyto výsledky bude nutné potvrdit v randomizované klinické studii.

Závěr

Celková spotřeba sledovaných kardiovaskulárních léčiv v České republice byla výrazně vyšší než ve Velké Británii, nicméně v některých případech poněkud diskutabilní. Mezi okresy České republiky byly výrazně vyšší rozdíly ve spotřebě léčiv ve srovnání s velmi jednotnou preskripcí v okresech Walesu.

Nerovnost ve spotřebě léčiv mezi českými okresy lze částečně vysvětlit na základě rozdílů v sociální a ekonomické situaci obyvatel jednotlivých okresů a to zejména u novějších skupin kardiovaskulárních léčiv.

Během 90. let došlo pouze k mírnému zvýšení důrazu na dostatečnou kompenzaci tlaku krve u hypertenzních pacientů. Velké rezervy v dosahování požadovaných hodnot tlaku krve byly zjištěny zejména v rizikových skupinách pacientů s cévní mozkovou příhodou nebo diabetes mellitus v anamnéze.

Antihyperlipidemika ze skupiny statinů mají pravděpodobně určitý vliv na oddálení vývoje diabetes mellitus 2. typu.

11. SUMMARY

Introduction

Increasing prevalence of chronic forms of cardiovascular diseases, their treatment is lifelong in majority of patients, causes considerable increase of the utilisation of cardiovascular drugs.

Considering the fact that healthcare financial resources are restricted, it is necessary to use the drugs effectively and rationally. That is why it is important to study the trends in pharmacotherapy and drug prescribing in the real practice and consequently evaluate the drug use from the epidemiological, economic or social point of view.

Objectives

The objective of this work was to evaluate several aspects of the cardiovascular drug utilization on the basis of use of several large drug databases and different pharmacoepidemiologic attitudes.

Specific issues were addressed in four independent studies:

- 1) A comparison of cardiovascular drug utilization in selected districts of the Czech Republic and Great Britain.
- 2) Cardiovascular drug utilisation, mortality and socio-economic inequalities: An ecological study in 20 districts of the Czech Republic.
- 3) An analysis of the hypertension treatment in general practitioners in the Czech Republic in the 90's.
- 4) Pleiotropic effects of statins and prevention of diabetes mellitus type 2.

1) A comparison of cardiovascular drug utilization in selected districts of the Czech Republic and Great Britain.

In many studies that analyse the quality and cost-effectiveness of pharmacotherapy was found that the percentage of inappropriate or unproven therapies is unexpectedly high. The international comparative studies of drug utilisation that include data from the Czech Republic are sporadic, despite they are interesting for example as a basis for discussion of the drug policy.

The objective of this study was to compare the utilisation of selected cardiovascular drug groups and to describe utilisation trends of these drugs in years 1997 to 2000 in selected districts of the Czech Republic and Great Britain.

Methods and results

In this drug utilisation review we analysed the prescription data of five districts in central Moravia and Silesia using the General Health Insurance Company database and the prescription data of five districts in the South Wales in Great Britain using the data from PIAS database.

The average total utilisation of the evaluated drugs was considerably higher in Czech districts compared to districts of Great Britain (478,1 DID and 287,9 DID in Czech and Wales districts respectively in II.00). In the Welsh districts there was higher utilisation in nifedipine, AT₁ blockers and statins.

Certain drugs that belonged among the most prescribed drugs in the Czech districts have only very limited data of the effectiveness (vasoprotectives and peripheral vasodilators). The prescription data of the Czech republic showed that certain obsolete drugs, as reserpine, were still used and significantly higher utilisation of digoxin has been found (14,4 DID and 5,8 DID in Czech and Welsh districts respectively in v II.00) compared to the Welsh districts. Utilisation of these drugs, however, was significantly decreasing during the study period.

Much more pronounced differences in the drug utilisation have been observed amongst Czech districts compared to the districts of Wales.

In both counties the common trends toward the increase in use of the drugs from newer cardiovascular drug classes, such as calcium channel blockers, ACE inhibitors and cardio-selective beta-blockers, has been observed.

2) Cardiovascular drug utilisation, mortality and socioeconomic inequalities: An ecological study in 20 districts of the Czech Republic.

Social and economic factors are one of the basic determinants that influence cardiovascular mortality and morbidity. It has been proven that factors of socio-economic deprivation also influence the drug utilisation on both individual and local level.

The objective of this ecologic study was to evaluate the equity of the drug use on the district level and to evaluate the influence of several parameters of the socio-economic deprivation of the inhabitants on the drug utilisation.

Methods and results

In this drug utilisation evaluation we used aggregated data from 20 districts of the Czech Republic that were supplied by General Health Insurance Company and five parameters of the social and economic deprivation of the individual districts in year 2000. This data has been obtained from Czech statistic office and Ministry of labour and social affairs.

Results of the study show up to tenfold difference in the cardiovascular drug utilisation on the district level in certain drug groups.

Variability of the utilisation of certain drugs was influenced by the socio-economic characteristic of the districts. Our study shows that the most sensitive to the differences of the socio-economic deprivation of the inhabitants of the districts is the utilisation of the newer drug groups such as dihydropyridine calcium channel blockers, verapamil and diltiazem, ACE

inhibitors and statins, where the five socio-economic parameters explained more than 60% of the variability of the drug utilisation in these districts.

The highest influence on the differences on the drug utilisation was observed for percentage of the university-educated inhabitants, number of ambulatory practitioners and percentage of single member households.

3) An analysis of the hypertension treatment in general practitioners in the Czech Republic in the 90's.

Hypertension control in the population depends on the knowledge and therapeutic approach of the general practitioner by whom the majority of the hypertensive patients is treated. During the 90's a considerable changes in the approach to hypertension treatment have been introduced. It is therefore important to study their impact on the blood pressure compensation and a type of antihypertensives used.

The objective of this study was to describe trends in the hypertension treatment by general practitioners in the Czech Republic in the 90's, to characterise patients with hypertension, the level of blood pressure compensation and type of prescribed antihypertensives.

Methods and results

In this retrospective cross-sectional analysis we evaluated the hypertension therapy in patients of 12 randomly chosen general practitioners from different regions of the Czech Republic. Routinely recorded data from years 1992,1996 and 1999 were collected from the medical records of the patients.

We included 862 hypertensive patients, 47,6% men and 52,4% women, with average age $62,5 \pm 11,0$ years.

The results show that despite partial increase over the study period, the blood pressure compensation has remained low (36,2% in 1999). This finding represents a challenge for general practitioners towards the increased effort to reach recommended values of blood pressure in their patients and also towards decreasing risk factors, such as obesity and hypercholesterolemia, theirs average values were found high over the normal values.

The choice of antihypertensive drugs was found to be positive. The most often used drugs were diuretics and beta-blockers (54,0% and 63,2 % of patients respectively in 1999). We observed considerable increase of the use of ACE inhibitors (from 1,7% in 1992 up to 35,2% in 1999), which was significantly higher in patients with diabetes mellitus and ischemic heart disease history (OR 2,59 [1,78; 3,79] and OR 2,27 [1,57; 3,28] respectively) compared to the other patients in the study. During the study period a decrease in use of central antihypertensives, such as reserpine, and decrease in use of nifedipine has been observed which was also considered positive.

4) Pleiotropic effects of statins and prevention of diabetes mellitus type 2.

Experimental and clinical experience with statins over last years shows that, apart from antihyperlipidemic effect, statins might have also other effects independent on cholesterol lowering. One of these beneficial effects of statins is their ability to influence different pathophysiological processes of the development of diabetes mellitus type 2 and so contribute to delay or prevention of the onset of the disease. Pravastatin has been proven to have the impact on the new onset of diabetes mellitus type 2. It is not known, however, whether similar effect can be found in other statins and non-statin antihyperlipidemics.

The objective of this study was to find whether development of the diabetes mellitus can be influenced also by other statins and non-statin antihyperlipidemics. Second objective was to determine the dose and time dependency of the statin use and development of diabetes.

Methods and results

In this case-control study we used the data from the PHARMO RLS database. From the cohort of 12 510 patients, who were users of antihyperlipidemics, we included 757 cases, who during the study period were prescribed antidiabetics for the first time, and 2259 controls. Average age was 62,6 years (SD 10,2) and 39,6% were women.

Results show that ever-users of statins had the same risk of the onset of antidiabetic treatment as ever-users of pravastatin (OR 1,10 [0,87; 1,40]), whilst ever-users of non-statin antihyperlipidemics had this risk significantly increased (OR 2,68 [1,81; 3,97]).

Dose and time dependence analysis showed that statins probably might delay the onset of antidiabetic therapy with higher probability than to prevent it completely.

This study was a generation of the hypothesis (signal) that all statins might have beneficial effects on diabetes mellitus development. That is why these results need to be further confirmed in randomised clinical study.

Conclusion

Total utilisation of cardiovascular drugs included into the study in the Czech Republic was significantly higher than in Great Britain, which in some cases requires rigorous revision. Among the Czech districts dramatic differences in the drug utilisation have been found, what was not observed in such a magnitude in Welsh districts.

The differences in the drug utilisation among Czech districts can be in part explained by the difference at the level of socio-economic deprivation of the inhabitants of the districts, particularly for the newer drug groups.

During 90's we observed only modest increase in blood pressure compensation in hypertensive patients. Mainly patients with history of stroke and diabetes mellitus would require much more rigorous blood pressure control.

Statin antihyperlipidemics might delay the new onset of diabetes mellitus type 2 similarly as pravastatin.

12. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH VĚDECKÝCH A ODBORNÝCH PRACÍ

PUBLIKACE:

Publikované

- 1) Gorecka K, Lihartova A, Vlcek J, Tilser I. Cardiovascular drug utilisation, mortality and socioeconomic inequalities: An ecological study in 20 districts of the Czech Republic. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:417-423.
- 2) Gorecka K, Tilser I, Nachtigal P, Kopecky M, Vlcek J. Extralipidové účinky statinů – nový pohled na farmakodynamiku inhibitorů HMG-CoA reduktázy. *Remedia* 2004;14(4):355-363.
- 3) Gorecka K, Hejdova M, Vander Stichele RH, Linhartova A, Kucera Z, Zemkova M, Vlcek J. Abstracts on Drug Utilisation Research at seven International Conferences on Pharmacoepidemiology (ICPE): 1996 - 2002. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004; 13:621-622.
- 4) Gorecka K, Vlcek J, Walker R. Srovnání spotřeby kardiovaskulárních léčiv v České republice a ve Walesu. *Vnitr Lek* 2003;49(8):592-597.

Odeslané

- 1) Gorecka K, de Boer A, Vlcek J, Stolk RP, Grobbee DE, Klungel OH. Statins and the risk of diabetes mellitus type II: Utrecht Diabetes Epidemiology Studies (UDES). *Diabetes Care*.

Abstrakta

- 1) Gorecka K, de Boer A, Vlcek J, Stolk RP, Grobbee DE, Klungel OH. Statins and the risk of diabetes mellitus type II: Utrecht Diabetes Epidemiology Studies (UDES). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2003; 12(Suppl 1):S72.
- 2) Gorecka K, de Boer A, Vlcek J, Klungel OH. Statins and the risk of diabetes mellitus type II: Utrecht Diabetes Epidemiology Studies (UDES). Conference of European Society of Clinical Pharmacy, Květen 2003, Lisabon, Portugalsko, Sborník abstraktů. ISBN: 972-8152-78-7.
- 3) Linhartova A, Hejdova M, Gorecka K, Kucera Z, Vlcek J, Vander Stichele RH. Drug Utilisation Studies at International Conferences on Pharmacoepidemiology, 1996-2001. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2002;11(Suppl 1):S96.
- 4) Gorecka K, Vlcek J, Walker R, Nemeč O. A comparative analysis of Cardiovascular Drug Utilization in the Czech Republic and United Kingdom. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2002;11(Suppl 1):S108.

- 5) Linhartova A, Hejdova M, Gorecka K, Kucera Z, Vlcek J, Vander Stichele RH. A bibliometric Study of Drug Utilisation Research in Abstract Books from International Conferences on Pharmacoepidemiology during period 1997 – 1999. EURODURG Meeting 2001, “Integration Drug Utilisation Studies in Wider Europe”. 2001: 77-78.

PREZENTACE NA ODBORNÝCH KONFERENCÍCH A SEMINÁŘÍCH:

- 1) Gorecká K, Lihartova A, Vlcek J, Tilser I. Cardiovascular drug utilisation, mortality and socioeconomic inequalities. 33rd Symposium on Clinical Pharmacy, Praha, Říjen 2004 (poster).
- 2) Gorecka K, de Boer A, Vlcek J, Stolk RP, Grobbee DE, Klungel OH. Statins and the risk of diabetes mellitus type II: Utrecht Diabetes Epidemiology Studies (UDES). Conference of International Society of Pharmacoepidemiology, srpen 2003, Philadelphia, Pennsylvania, Spojené Státy Americké (ústní prezentace).
- 3) Gorecka K, de Boer A, Vlcek J, Klungel OH. Statins and the risk of diabetes mellitus type II: Utrecht Diabetes Epidemiology Studies (UDES). Conference of European Society of Clinical Pharmacy, Květen 2003, Lisabon, Portugalsko, (prezentace ústní a poster).
- 4) Gorecka K, Vlcek J, Walker R, Nemeč O. A comparative analysis of Cardiovascular Drug Utilization in the Czech Republic and United Kingdom. Conference of International Society of Pharmacoepidemiology, srpen 2002, Edinburgh, Skotsko, Velká Británie, (poster).
- 5) Gorecka K. Spotřeba kardiovaskulárních léčiv v České republice a ve Velké Británii. Seminář „K problematice lékové politiky“ Společnost sociálního lékařství a řízení péče o zdraví a Sekce sociální farmacie ČFSp, Praha, červen 2002, (ústní prezentace).
- 6) Gorecka K. Interakce antidepresiv ze skupiny SSRI. Konference mladých lékárníků, Česká lékárnická komora, květen 2002, Opava, (ústní prezentace).