

KARDIOLOGIE

Miloš Tábořský, Josef Kautzner, Aleš Linhart
Robert Hatala, Eva Gonçalvesová, Peter Hlivák (eds.)



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



I-V



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



KARDIOLOGIE

Miloš Tábořský, Josef Kautzner, Aleš Linhart
Robert Hatala, Eva Gonçalvesová, Peter Hlivák (eds.)



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



**I. Základní elementy
kardiovaskulárních
onemocnění**

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.,
prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., prof. MUDr. Robert Hatala, CSc.,
doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., MUDr. Peter Hlivák, Ph.D.**

KARDIOLOGIE

I. Základní elementy kardiovaskulárních onemocnění

Editoři knihy:

prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.,
prof. MUDr. Robert Hatala, CSc., doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., MUDr. Peter Hlivák, Ph.D.

Kolektiv autorů (I. svazku):

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., MUDr. Martin Gřiva, Ph.D., RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.,
Mgr. et Mgr. Marek Vácha, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

Recenzenti:

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.,
Česká kardiologická společnost, z.s.

© Česká kardiologická společnost, z.s., 2021

Cover Design © Antonín Plicka, Grada Publishing, a.s., 2021

Cover Illustration © Profimedia.cz, 2020, Small Worlds V, 1922



Všechny použité obrázky a videa pocházejí z archivu autorů, pokud není uvedeno jinak.

Vydala Česká kardiologická společnost, z.s.

Redakční, grafickou, textovou, digitální úpravu a výhradní distribuci zajistila
jako svou 7917. publikaci Grada Publishing, a.s., 2021

U Průhonu 22, Praha 7

Odpovědná redaktorka Mgr. Daniela Kučmašová

Grafická úprava Antonín Plicka

Sazba a zlom Antonín Plicka, Artedit s. r. o., Jan Šístek

Počet stran 88 (I. svazek)

Praha 2021

Vytisklo TISK CENTRUM s.r.o., Moravany u Brna

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplynou žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4072-5 (pdf)

ISBN 978-80-271-1439-9 (print)

Editori

prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc.

Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc, I. interní klinika – kardiologická

prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika kardiologie

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie

prof. MUDr. Robert Hatala, CSc.

Národní ústav srdečných a cévních chorob a Lékařská fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Klinika kardiologie a angiologie, Oddelenie arytmií a kardiostimulácie

doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc.

Národní ústav srdečných a cévních chorob a Lékařská fakulta Univerzity Komenského, Kardiologická klinika, Oddelenie pre zlyhávanie a transplantáciu srdca

MUDr. Peter Hlivák, Ph.D.

Národní ústav srdečných a cévních chorob a Lékařská fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Klinika kardiologie a angiologie, Oddelenie arytmií a kardiostimulácie

Autoři (I. svazku)

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Thomayerova nemocnice, Centrum kardiovaskulární prevence Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

MUDr. Martin Gřiva, Ph.D.

Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Kardiologické oddělení Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta

RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Institut biostatistiky a analýz

Mgr. et Mgr. Marek Vácha, Ph.D.

Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Ústav etiky a humanitních studií

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, 1. interní kardiologická klinika

Recenzenti

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, II. interní klinika

Seznam svazků Kardiologie

- I. Základní elementy kardiovaskulárních onemocnění
- II. Vyšetřovací metody v kardiologii
- III. Aterosklerotická a žilní onemocnění
- IV. Srdeční selhání
- V. Arytmologie

- VI. Chlopenní vady
- VII. Kardiomyopatie
- VIII. Preventivní kardiologie
- IX. Plicní kardiovaskulární onemocnění
- X. Kardiovaskulární onemocnění v definovaných populacích

Poznámky redakce

1. Některé kapitoly jsou doplněny odkazy na videa, která si můžete prohlížet „on-line“. V tištěné knize k tomu využijete QR kódy. V elektronické podobě publikace využijete nejlépe přímý „prolink“ na příslušné video.
2. Odborný text je číslován průběžně ve všech svazcích arabskými číslicemi. Římskými číslicemi jsou označeny seznamy autorů, seznamy zkratk, obsahy, předmluvy editorů, případně další.

Obsah

Seznam zkratk	XI
Předmluva českých editorů	XIII
Predslov slovenských editorov	XV
1. Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění třetího tisíciletí (Renata Cífková)	1
1.1 Historický úvod	1
1.2 Rizikové faktory	2
1.2.1 Nemodifikovatelné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění	2
1.2.2 Modifikovatelné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění	3
1.2.3 Vybrané rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění – statistické údaje Evropské kardiologické společnosti	3
1.2.4 Prevalence základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v České republice	9
1.3 Úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění	10
1.3.1 Příčiny poklesu úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění	10
1.4 Nemocnost na kardiovaskulární onemocnění	14
2. Základy statistiky a interpretace klinických studií (Jiří Jarkovský)	21
2.1 Cíle analýzy dat a základní pojmy	21
2.1.1 Spolehlivost a přesnost měření	22
2.1.2 Cílová populace a výběr	22
2.1.3 Základní otázky před zahájením studie	23
2.1.4 Variabilita jako základní pojem ve statistické analýze dat	23
2.1.5 Zkreslení a srovnatelnost	24
2.1.6 Spolehlivost	24
2.2 Ukládání a příprava dat pro analýzu	24
2.3 Typy proměnných	25
2.3.1 Popisná statistika a vizualizace kvalitativních dat	25
2.3.2 Popisná statistika a vizualizace kvantitativních dat	26
2.4 Modelová rozdělení a jejich aplikace ve statistické analýze dat	28
2.4.1 Normální rozdělení jako příklad aplikace modelových rozdělení	28
2.4.2 Testování normality dat	30
2.4.3 Transformace dat	31
2.4.4 Přehled základních modelových rozdělení v analýze klinických dat	32
2.5 Interval spolehlivosti	34
2.6 Statistické testování	36
2.6.1 Pojmy statistických testů	37
2.6.2 Přehled běžně používaných testů a metod	38
2.7 Hodnocení binárních endpointů	40
2.7.1 Binární endpointy bez zohlednění doby nastání jevu	40
2.7.2 Binární endpointy zohledňující dobu nastání jevu – analýza přežití	42
2.7.3 Relativní riziko, poměr šancí, poměr rizik	43
2.8 Vícerozměrná analýza dat	44
3. Rozhodovací algoritmy současné klinické kardiologie (Jiří Vítovec)	47
3.1 Definice algoritmu	47
3.2 Vlastnosti algoritmů	47
3.3 Ověřování správnosti algoritmu	48
3.4 Klinické algoritmy	48
3.5 Základní pravidla pro vývoj klinického algoritmu	48
3.6 Doporučené postupy České kardiologické společnosti (ČKS)	49
3.7 Algoritmus stanovení diagnózy chronického srdečního selhání	49
3.8 Algoritmus postupu léčby chronického srdečního selhání	51
3.9 Algoritmus pro výběr reperfuze léčby STEMI	52
3.10 Algoritmus stratifikace rizika synkopy	53
4. Etické otázky v kardiologii (Marek Vácha)	57
4.1 Princip autonomie v kardiologii	58
4.2 Rozhodování na konci života	58

4.3	Komunikace s rodinou	59
4.4	Etické otázky užití ECMO	59
5.	Paliativní péče v kardiologii (<i>Martin Gřiva</i>)	63
5.1	Komplexní péče v kardiologii	63
5.2	Zhodnocení symptomů	64
5.3	Spouštěče pro zahájení poskytování paliativní péče	64
5.4	Komunikace s pacienty	65
5.5	Zvládání symptomů	65
5.5.1	Léčba dušnosti, refrakterní dušnost	65
5.5.2	Bolest	66
5.5.3	Deprese a úzkost	66
5.6	Implantabilní přístroje v kardiologii	66
5.6.1	Postoj z hlediska etiky a legislativy	66
5.6.2	Zhodnocení pacienta a jeho způsobilosti pro učinění rozhodnutí	67
5.6.3	Komunikace s pacientem na téma deaktivace ICD	67
5.6.4	Logistika deaktivace	67
5.7	Předběžné plánování péče	68
5.8	Úprava terapie	68
5.9	Provádění paliativní péče	68
Rejstřík		71

Seznam zkratek

ACEI	inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
AP	akutní příjem
ARNI	angiotenzin receptor neprilysin inhibitor (inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu)
ARB	blokátor receptorů AT1 pro angiotenzin II
BMI	body-mass index
BNP	B-type natriuretic peptide (natriuretický peptid typu B)
CMP	cévní mozková příhoda
ČKS	Česká kardiologická společnost
d. f.	degrees of freedom (stupně volnosti)
DNR	do not resuscitate
EBM	evidence-based medicine
ECMO	extrakorporální membránová oxygenace
EF	ejekční frakce
EFLK	ejekční frakce levé komory
EKG	elektrokardiogram
EKS	Evropská kardiologická společnost
ESC	European Society of Cardiology (Evropská kardiologická společnost)
F	hodnota testové statistiky Fisherova-Snedecrova rozdělení
FK	fibrilace komor
FMC	first medical contact (první kontakt se zdravotnickým personálem)
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí)
H-ISDN	kombinace hydralazinu a isosorbid dinitrátu
HR	hazard ratio (poměr rizik)
ChSS	chronické srdeční selhání
ICD	implantabilní kardioverter-defibrilátor
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
IRA	infarct-related artery (infarktová tepna)
KT	komorová tachykardie
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LBBS	blokáda levého Tawarova raménka
LVAD	mechanická podpora funkce levé komory
MMSE	Mini Mental State Exam
MONICA	MONItoring of trends and determinants in CARDiovascular disease
MR	mineralokortikoidní receptor
MS	mean square (průměrný čtverec)
NT-proBNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide, N-terminální konec prohormonu natriuretickeho peptidu typu B
NYHA	New York Heart Association
OMT	optimal medical therapy (optimální farmakoterapie)
OR	odds ratio (poměr šancí)
p	statistická významnost dané komponenty modelu
PCI	perkutánní koronární intervence
RAS	renin-angiotenzin-aldosteron
RR	relative risk
rtg	rentgen
SF	srdeční frekvence
SRL	srdeční resynchronizační léčba
SS	sum of squares (suma čtverců)
STEMI	infarkt myokardu s elevacemi úseku ST
TK	krevní tlak
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VA ECMO	venoarteriální ECMO
VV ECMO	venovenózní ECMO
WHO	World Health Organization
ZZS	zdravotnická záchranná služba

Předmluva českých editorů

Milé dámy, vážení pánové, vážení členové České kardiologické společnosti a Slovenské kardiologické společnosti,

dovolujeme si vám představit novou desetisvazkovou knihu Kardiologie. Snažili jsme se jako editoři zachytit nejen současný stav oboru jako takového v maximální šíři, ale přidat i kapitoly týkající statistiky, algoritmů, diferenciální diagnostiky, etiky a digitální medicíny. Publikaci předcházela dvě vydání Kardiologie editorů Miloše Táborského, Josefa Kautznera a Aleše Linharta v letech 2017 a 2018.

Knihy je určena všem, kteří mají zájem o kardiologii, dále pro postgraduální vzdělávání a přípravu ke kardiologické atestaci. Vnímáme ji také jako prostor pro mezioborový dialog se specializacemi, jako je diabetologie, neurologie, nefrologie, pneumologie a řadou dalších, a snažíme se tak přinést komplexní pohled na pacienta v běžné klinické praxi.

Rádi bychom poděkovali všem autorům, recenzentům, medicínské redakci nakladatelského domu Grada Publishing a všem, kteří se podíleli na vzniku a realizaci knihy. Poděkování patří rovněž všem partnerům, kteří umožnili vydání díla.

Inovativní koncept rozdělení díla na deset dílů (svazků), které si můžete vzít s sebou na cesty a v klidu si je číst třeba v hromadné dopravě, je dílem pana prof. MUDr. Aleše Linharta, DrSc., za což mu patří velký dík.

Pevně věříme, že vás zaujme nejen forma, ale především obsah knihy. Osmdesát šest kapitol opravdu reprezentuje celou šíři oboru a přináší zcela nové komplexní informace o jednotlivých subspecializacích.

Knihy je živoucí organismus, a proto reflektujeme nejen neustálý vývoj odbornosti, nové studie, doporučené postupy, ale i potřebu digitálního formátu díla s možností zobrazení dynamických dějů, zejména v echokardiografii, intervenční kardiologii a elektrofyzilogii.

Pevně věříme, že vás kniha zaujme a že její digitální podoba, která vznikne u příležitosti výročního sjezdu ČKS 2021, bude dalším milníkem v kvalitě publikací dedikovaných našemu oboru.

V Brně, prosinec 2020



Miloš Táborský



Josef Kautzner



Aleš Linhart

Predslov slovenských editorov

Milé kolegyně a milí kolegovia v Čechách i na Slovensku,

dovoľte nám, slovenským spoluautorom, v prvom rade poďakovať našim českým kolegom a priateľom za pozvanie aktívne prispieť do tohto vydania učebnice „Kardiológie“. Toto pozvanie je pre nás ctou a veľmi si ho vážime. Náš príspevok je v pomere k rozsahu diela skromný, má však pre nás veľký symbolický význam: je výrazom nielen našej jazykovej príbuznosti, ale aj živej spolupráce našich lekárskejších komunít a osobitne kardiologických spoločností napriek takmer trom desaťročiam existencie v samostatných štátoch.

Skutočnosť, že českému a slovenskému záujemcovi o kardiológiu sa dostáva do rúk takéto dielo je výnimočná udalosť. Hlavní editori prof. Tábořský, prof. Kautzner a prof. Linhart si zaslúžia vysoké uznanie a obdiv, že sa im podarilo zaktivizovať niekoľko desiatok popredných odborníkov k napísaniu desiatok kapitol na úrovni súčasného klinického a vedeckého poznania. Nemenej náročnou úlohou, ktorú bravúrne zvládli, bola štýlová a obsahová homogenizácia učebnice s dôrazom na medicínu dôkazov a interdisciplinárnu perspektívu. Naviac, kniha bude mať v krátkom čase aj svoj elektronický pendant, ktorý je efektívnym nástrojom a garantom zachovania aktuálnosti pri súčasnej „infodémii“ v medicíne.

Rozsiahle referenčné knižné vedecké diela takéhoto charakteru sa v angličtine označujú ako „textbook“. Mať k dispozícii vysoko špecializovaný „textbook“ pre významný medicínsky odbor vo vlastnom jazyku nie je dopriate každému národu. Snáď hovoríme za väčšinu slovenských lekárov, ak povieme, že čeština je dodnes jednou z materinských rečí medicíny na Slovensku a sme presvedčení, že ňou aj zostane. Predkladaná učebnica kardiológie má všetky predpoklady, aby sa stala referenčným zdrojom poznatkov pre široké spektrum záujemcov – od študentov medicíny, internistov, kardiológov, všetkých klinikov i výskumníkov so záujmom o kardiovaskulárnu medicínu. Nepochybujeme o tom, že sa s učebnicou dostáva všetkým lekárom v špecializačnej príprave v kardiológii výnimočné dielo, ktoré môže kvalitou bez obáv konkurovať renomovaným cudzojazyčným zdrojom podobného zamerania.

Záverom dovoľte popriať knihe, ktorú snáď môžeme považovať za medzník v novšej histórii česko-slovenského písomníctva v kardiológii, aby sa ocitla na mnohých pracovných a študijných stoloch, aby sa stala neustálym terčom podčiarkovania a zvýrazňovania a aby jej odborné bohatstvo prispelo k lepšiemu kardiovaskulárnemu poznaniu a práci nás všetkých pre benefit našich pacientov.

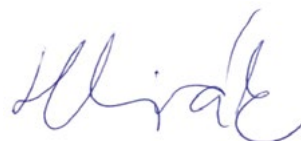
V Bratislave, december 2020



Robert Hatala



Eva Gonçalvesová



Peter Hlivák

Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění třetího tisíciletí

Renata Cífková

Poselství pro praxi

- Framinghamská studie je nejdéle probíhající epidemiologická studie, které vděčíme za identifikaci rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a nové zhodnocení klinické manifestace ischemické choroby srdeční (ICHS). Paleta vyšetření je neustále rozšiřována.
- Mezi základní modifikovatelné rizikové faktory KVO řadíme kouření, hypertenzi, poruchu metabolismu lipidů (dyslipidemii) a diabetes mellitus/poruchu glukózové tolerance.
- KVO na podkladě aterosklerózy jsou chronická onemocnění, která se manifestují až v relativně pokročilém stadiu; jsou hlavní příčinou úmrtí v Evropě.
- Úmrtnost na KVO v současné době klesá ve většině evropských zemí včetně střední a východní Evropy, v České republice již od roku 1985.
- Přibližně 50 % poklesu úmrtnosti na ICHS lze vysvětlit zlepšením hlavních rizikových faktorů (pokles kouření, pokles průměrných hodnot krevního tlaku a cholesterolu). Medikamentózní a chirurgické léčbě je připisován zhruba 40% pokles úmrtnosti na ICHS.

1.1 Historický úvod

Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění (KVO) je podoborem epidemiologie, který vznikl těsně po druhé světové válce v USA, kde se v roce 1945 KVO dostala na první místo příčin úmrtí. V prvním desetiletí po druhé světové válce byla objevena řada léků, které dramaticky změnily způsob léčby KVO: antibiotika, perorální diuretika a první účinná antihypertenziva. Význam těchto objevů byl také zdůrazněn případem prezidenta Roosevelta, postiženého poliomyelitidou, který zemřel na komplikace maligní hypertenze krátce před vyvinutím prvních účinných antihypertenziv a Salkovy vakcíny proti poliu.

V roce 1948 byla ve Spojených státech zahájena **Framinghamská studie**, dosud nejdéle trvající prospektivní observační studie, jejímž cílem bylo identifikovat faktory predisponující ke vzniku KVO. Do studie bylo zahrnuto 5209 mužů a žen ve věku 28–62 let s trvalým pobytem ve Framinghamu (Massachusetts, USA) poblíž Bostonu. Vyšetření sestávalo z anamnézy, kterou odebíral lékař, z fyzikálního vyšetření, opakovaného měření krevního tlaku (TK), 12svodového EKG a laboratorních testů. Vyšetření bylo opakováno ve dvouletých intervalech.⁽¹⁾ Počínaje rokem 1971 byla zahájena Studie potomků účastníků Framinghamské

studie (Framingham Offspring Study), do níž bylo zařazeno 5124 mužů a žen, potomků (a manželek potomků) původní kohorty.⁽²⁾ V roce 2002 byla Framinghamská studie rozšířena o kohortu třetí generace (Third-generation Framingham Heart Study cohort), rekrutovanou z dětí Studie potomků (Framingham Offspring Study), celkem 4095 osob – vnoučat původní framinghamské kohorty. Paleta vyšetření byla neustále rozšiřována; kromě stanovení cirkulujících biomarkerů bylo do vyšetření zahrnuto i echokardiografické vyšetření a záťažový test (1979), později i mnohem sofistikovanější zobrazovací metody, jako hodnocení kalciového skóre pomocí CT (1998) a vyšetření mozku (1999) a srdce (2002) pomocí magnetické rezonance.⁽³⁾ Paralelně s těmito vyšetřeními bylo prováděno i široké spektrum molekulárněgenetických metod (2009), včetně celogenomové analýzy u 4100 jedinců pocházejících ze tří generací probandů Framinghamské studie.⁽⁴⁾

Epidemiologický přístup umožnil nové zhodnocení klinické manifestace ischemické choroby srdeční (ICHS), včetně náhlé smrti a asymptomatické formy

onemocnění. Framinghamská studie prokázala, že ICHS je velmi častým onemocněním s vysokou letalitou. U každé páté sledované osoby se objevila ICHS ve věku do 60 let. Infarkt myokardu (IM) se u žen objevoval v průměru o 20 let později. Ukázalo se, že ICHS může být asymptomatická i ve své nejtěžší formě. Zhruba jedna třetina IM proběhne nerozpoznána. Framinghamská studie rovněž prokázala, že 20 % koronárních příhod se projevuje náhlou smrtí. K většině úmrtí dochází mimo nemocnici, protože 50 % úmrtí nastává náhle bez předchozího varování. Klinicky němé koronární příhody byly obzvláště časté u mužů s diabetem a u osob s hypertenzí (mužů i žen).⁽⁵⁾

Z hlediska vývoje epidemiologie KVO je za zásadní považována práce z roku 1961, která identifikovala rizikové faktory pro rozvoj ICHS. Kannel a spol. zjistili, že mužské pohlaví, vyšší věk, zvýšený krevní tlak a vyšší cholesterol, spolu s přítomností hypertrofie levé komory na EKG byly důležitými prediktory rizika rozvoje ICHS.⁽⁶⁾ Následovaly práce upozorňující na významný vztah mezi kouřením a ICHS.^(7, 8)

1.2 Rizikové faktory

Za vytvoření pojmu rizikových faktorů KVO vdčíme rovněž Framinghamské studii. V době jejího zahájení se mělo za to, že existuje jediná etiologie aterosklerózy. Epidemiologické výzkumy v následující třech desetiletích prokázaly, že etiologie aterosklerózy je multifaktoriální. Byla identifikována řada rizikových faktorů a riziko ICHS s nimi spojené bylo kvantifikováno.⁽⁹⁾ Kvantifikace

absolutního rizika ICHS vycházející z dat Framinghamské studie byla použita ve dvou společných evropských doporučeních pro prevenci ICHS^(10, 11) a ve třetí verzi Amerického národního cholesterolového programu.⁽¹²⁾

Existuje obecná shoda v základních rizikových faktorech KVO, které lze dělit na **modifikovatelné** a **nemodifikovatelné** (Tab. 1.1).

Tab. 1.1 Způsob života a charakteristiky spojené se zvýšeným rizikem KVO

Životospráva	Biochemické nebo fyziologické charakteristiky (modifikovatelné)	Osobní charakteristiky (nemodifikovatelné)
stravovací zvyklosti (strava bohatá na kalorie, saturevané tuky a cholesterol)	hypertenze	věk
kouření	zvýšený celkový (LDL) cholesterol	pohlaví
nízká fyzická aktivita	snížený HDL-cholesterol	předčasný výskyt KVO v rodině
nadměrná konzumace alkoholu	zvýšené triglyceridy	KVO v anamnéze
	zvýšená glykemie/diabetes mellitus	genetické markery
	nadváha/obezita	
	trombogenní faktory	
	markery chronického zánětu	

1.2.1 Nemodifikovatelné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění

Mezi nemodifikovatelné rizikové faktory patří **věk**, **mužské pohlaví**, **předčasný výskyt KVO v rodině** (do 55 let u mužů, do 65 let u žen) a **KVO v anamnéze**. Incidence ICHS, cévních mozkových příhod (CMP) i ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) stoupá s věkem. Všechna tato onemocnění se vyskytují častěji u mužů, nejmenší rozdíl mezi muži a ženami je v incidenci CMP. Riziko KVO při jejich předčasném výskytu v rodině je umocněno počtem postižených jedinců

a je rovněž závislé na velikosti rodiny. Výrazné geografické rozdíly v úmrtnosti na ICHS a CMP naznačují význam příslušnosti k určité etnické skupině. Studie u imigrantů (např. u Japonců na Havajských ostrovech a v USA) však dokazují, že podstatná část rozdílů v tendenci úmrtnosti na KVO v různých částech světa je podmíněna rozdíly v životosprávě a chování. Manifestace cévního postižení v kterékoliv lokalizaci znamená pro svého nositele zvýšené riziko klinické příhody v jiném

povodí. Nejde přitom jen o zvýšené riziko embolizace do mozkových nebo periferních tepen v případě nástěnného trombu v levé komoře u akutního IM, například rozbor pacientů dlouhodobě sledovaných po CMP a užívajících kyselinu acetylsalicylovou ukázal,

že na ICHS zemře více osob než na CMP.⁽¹³⁾ Obdobně intermitentní klaudikace jsou spojeny s vyšším rizikem ICHS (většina pacientů s ICHDK má současně i ICHS, která často není manifestní, protože limitující jsou klaudikace) a CMP.

1.2.2 Modifikovatelné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění

Mezi základní modifikovatelné rizikové faktory KVO řadíme **kouření, hypertenzi, poruchu metabolismu lipidů (dyslipidemii) a diabetes mellitus/poruchu glukózové tolerance**.

Ačkoliv je ateroskleróza systémové onemocnění, rizikové faktory pro její iniciaci a progresi v různých oblastech tepenného řečiště (tedy pro koronární postižení, postižení mozkových tepen a tepen horních nebo dolních končetin) nejsou zřejmě identické. Zejména není jasná úloha zánětlivé reakce při postižení malých tepen v různých oblastech. Bylo zjištěno, že známé rizikové faktory mají rozdílný význam pro rozvoj aterosklerózy v malých tepnách oproti velkým.

Celkem bylo popsáno více než 250 rizikových faktorů KVO. Kauzálními faktory zůstávají ty, které jsou ve

velice těsném vztahu a v časové souvislosti s chorobou, působí konzistentně v různých populacích a geografických oblastech a poskytují plauzibilní biologické vysvětlení svého účinku.

Studie INTERHEART, dokončená na počátku třetího tisíciletí, která probíhala v 52 zemích šesti světadílů, identifikovala 9 rizikových faktorů, jejichž prostřednictvím bylo možné vysvětlit 90 % rizika u mužů a 94 % u žen.⁽¹⁴⁾ Jednalo se o kouření, diabetes, hypertenzi, abdominální obezitu, psychosociální stres, nedostatečnou konzumaci ovoce a zeleniny, nedostatečnou fyzickou aktivitu, nadměrnou konzumaci alkoholu a poměr ApoB/ApoA1.

1.2.3 Vybrané rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění – statistické údaje Evropské kardiologické společnosti

Recentní statistika Evropské kardiologické společnosti (EKS), založená na údajích Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO), uvádí prevalenci 8 z 9 rizikových faktorů, identifikovaných ve studii INTERHEART, v 54 členských zemích EKS.⁽¹⁵⁾

Krevní tlak

Mezi výškou TK a rizikem CMP a IM existuje lineární vztah.⁽¹⁶⁾ Podle studie INTERHEART je 22 % IM v Evropě ve vztahu k hypertenzi, která téměř zdvojnásobuje riziko IM u hypertoniků ve srovnání s normotoniky.⁽¹⁴⁾ Léčba hypertenze k nižším hodnotám TK významně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod, zejména u pacientů ve vysokém riziku (např. u pacientů s postižením cév, onemocněním ledvin nebo s diabetem).⁽¹⁷⁾

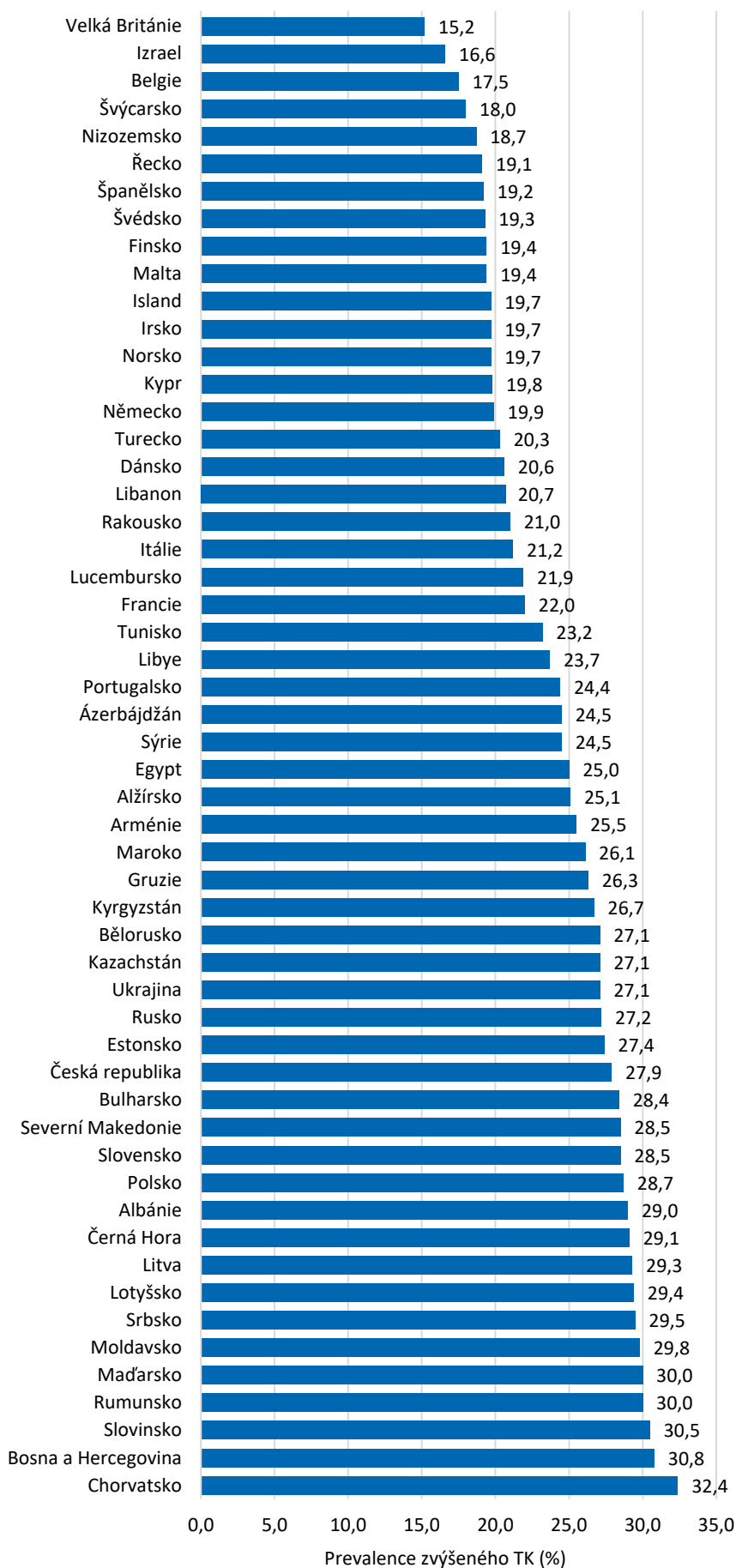
Prevalence zvýšeného TK (standardizovaná na věk), definovaná jako hodnoty systolického TK ≥ 140 mmHg nebo diastolického TK ≥ 90 mmHg, v jednotlivých členských zemích EKS je uvedena na **obrázku 1.1**. Medián prevalence zvýšeného TK v členských zemích EKS byl 24,8 % (19,8–28,5 %), s nejnižší prevalencí ve Velké Británii (15,2 %) a nejvyšší v Chorvatsku (32,4 %). Česká republika se zařadila mezi země s vysokou prevalencí zvýšeného TK (27,9 %). Nižší prevalence zvýšeného TK byla nalezena u žen, a to zejména z vysokopříjmových zemí. Prevalence zvýšeného TK od roku 1980 významně klesá ve všech členských zemích EKS, pokles je výraznější ve vysokopříjmových zemích.

Cholesterol

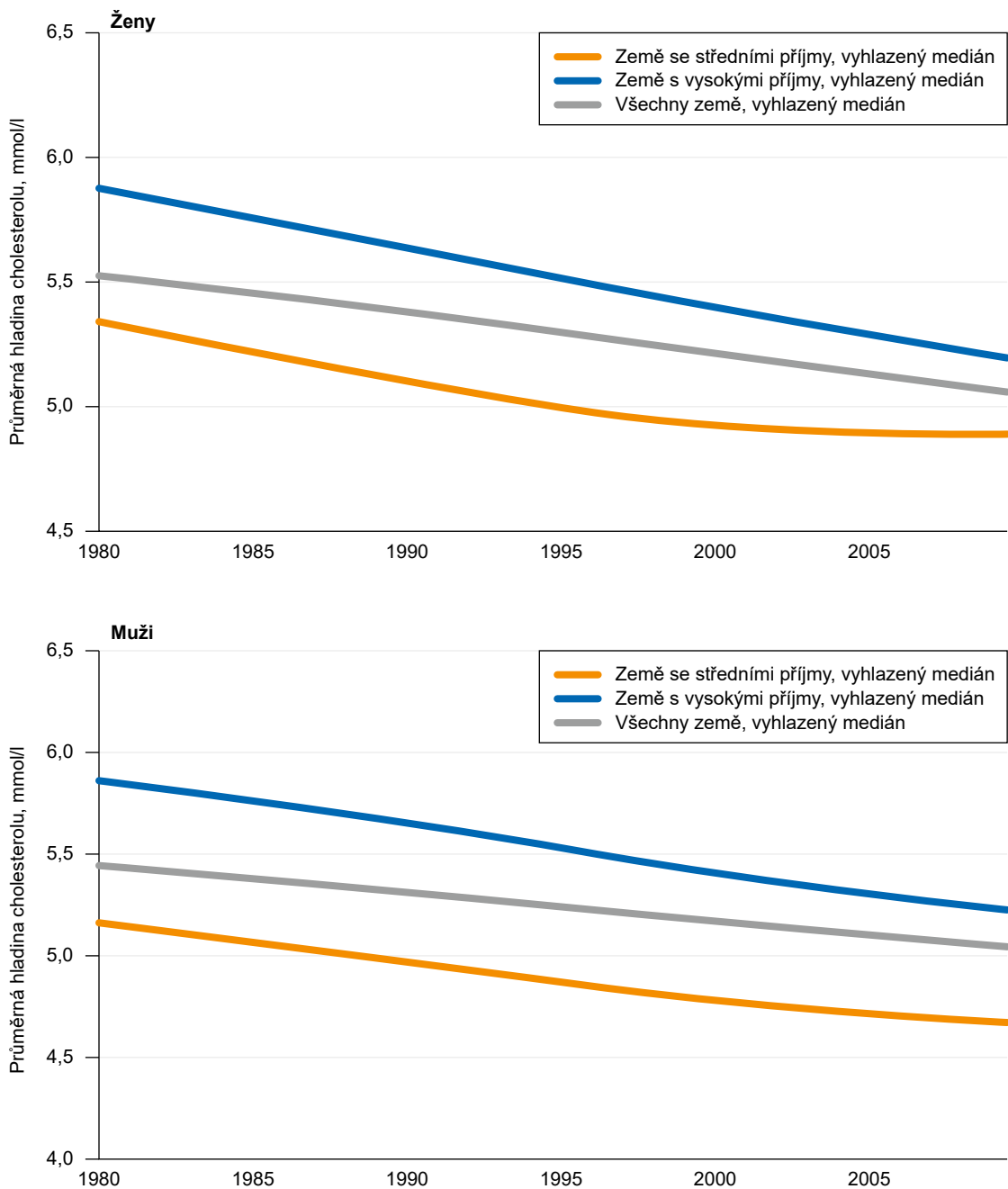
Cholesterol, zvláště LDL-cholesterol, je hlavním determinantem rizika KVO, které narůstá lineárně v závislosti na jeho koncentraci.⁽¹⁸⁾ LDL-cholesterol je hlavním léčebným cílem. Ve sledovaných členských zemích EKS od roku 1980 významně klesá průměrná koncentrace celkového cholesterolu (**Obr. 1.2**).

Diabetes

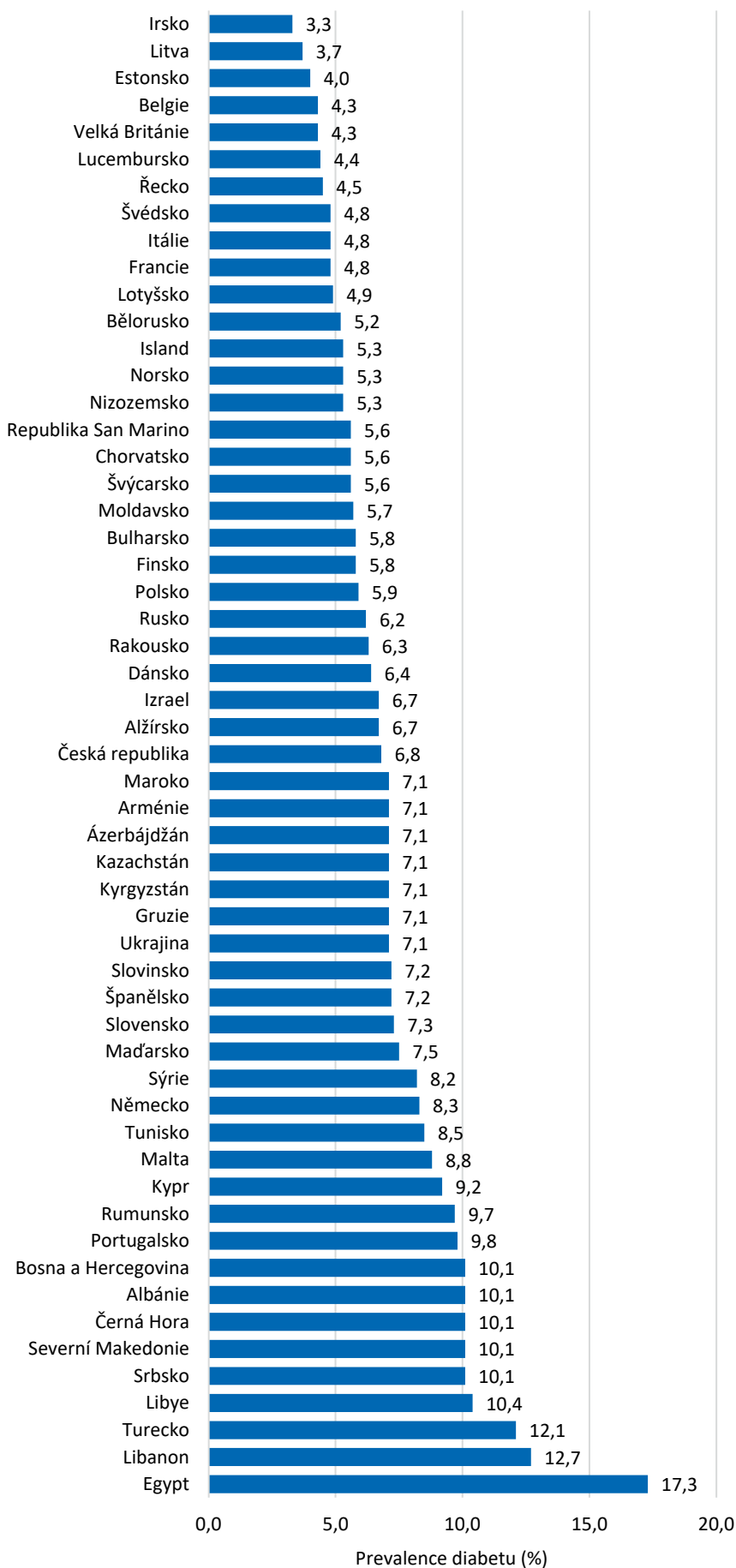
WHO uvádí, že v současné době na celém světě žije 422 milionů osob s diabetem (převážně typ 2), z toho více než 60 milionů v Evropě. Prevalence diabetu dramaticky stoupla u obou pohlaví v posledních 30 letech ve všech částech světa bez rozdílu v úrovni příjmů.⁽¹⁹⁾ Tento vzestup je do značné míry způsoben nárůstem obezity a nadváhy v důsledku nadbytečného kalorického příjmu a nedostatečné fyzické aktivity. Diabetes zdvojnásobuje riziko úmrtí. Na **obrázku 1.3** je uvedena prevalence diabetu v členských zemích EKS pro věkovou skupinu 20–79 let. Průměrná prevalence diabetu v roce 2017 byla 6,8 %, výraznější hodnoty byly nalezeny v muslimských zemích (Albánie, Bosna a Hercegovina, Egypt, Libanon, Libye, Severní Makedonie, Černá Hora, Srbsko a Turecko) a ve všech zemích se středním příjmem. Česká republika se 6,8 % patří k zemím s průměrnou prevalencí diabetu.



Obr. 1.1 Prevalence zvýšeného krevního tlaku v členských zemích EKS (2015), standardizováno na věk
 Zdroj: WHO, <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A875STANDARD?lang=en>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.



Obr. 1.2 Průměrné hladiny cholesterolu u žen a u mužů ve věku ≥ 25 let v členských zemích EKS (1980–2009)
Zdroj: WHO, <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A891?lang=en>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.



Obr. 1.3 Prevalence diabetu u dospělých ve věku 20–79 let v členských zemích EKS (2017)

Zdroj: World Bank, <https://data.worldbank.org/indicator/SH.STA.DIAB.ZS?view=chart>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

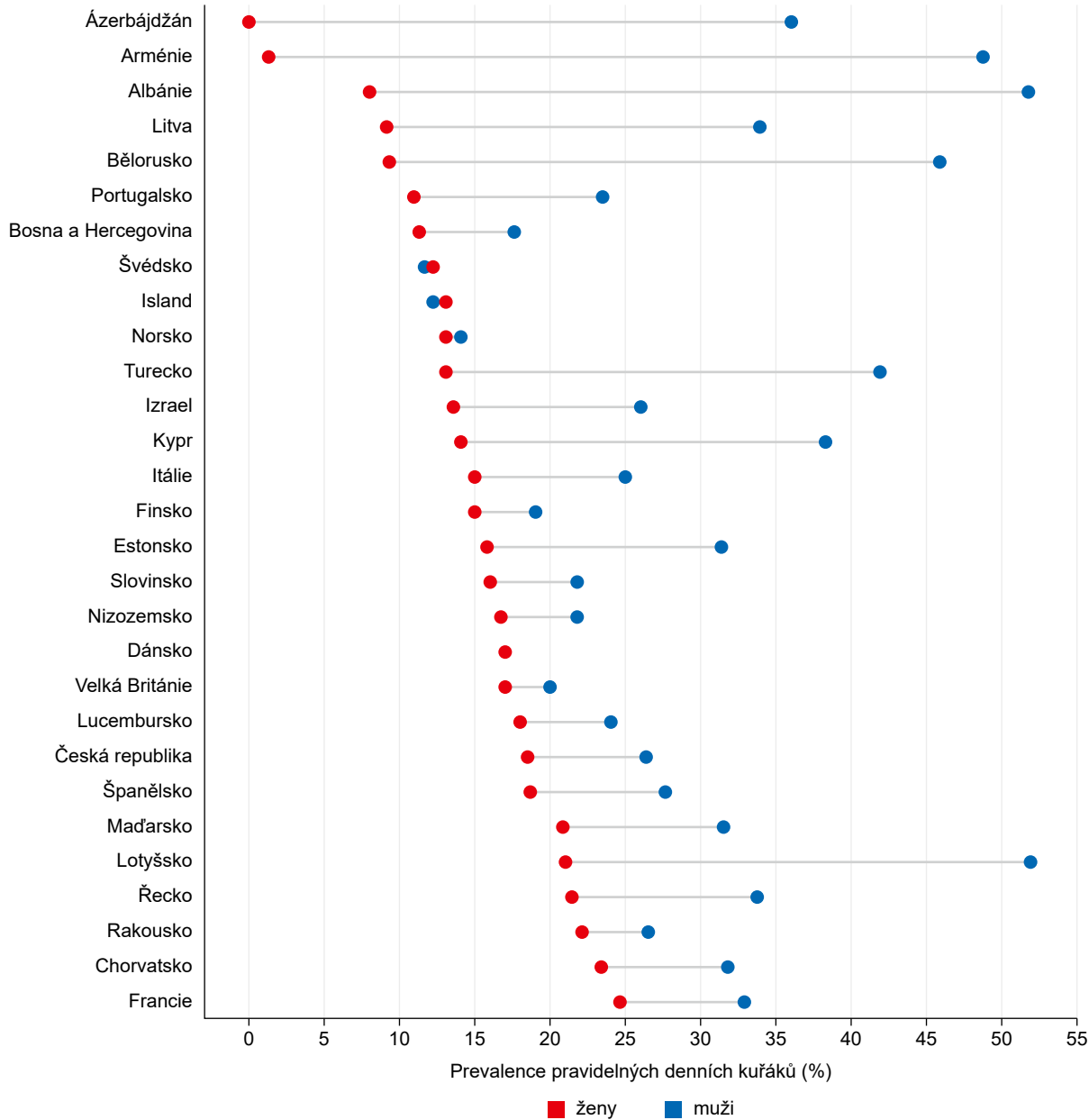
Obezita

Prevalence nadváhy (body mass index, BMI ≥ 25 kg/m²) a obezity (BMI ≥ 30 kg/m²) stoupá v rozvinutých i rozvojových zemích. Celosvětově je více obézních než podvyživených osob.⁽²⁰⁾ Epidemie obezity souvisí s liberalizací obchodu, ekonomickým růstem a stěhováním obyvatel do městských aglomerací, které mění jejich způsob života a stravovací zvyklosti, vyznačující se nárůstem konzumace živočišných tuků a přidaných cukrů.⁽²¹⁾

Medián BMI v členských zemích EKS v roce 2016 byl 27,0 kg/m² pro muže a 26,2 kg/m² pro ženy. Obezita u žen byla zvláště přítomna v Egyptě a v Libyi (více než třetina), u mužů byla nejvyšší prevalence obezity nalezena na Maltě, v Maďarsku, v České republice, Velké Británii a Libanonu (> 25 %).

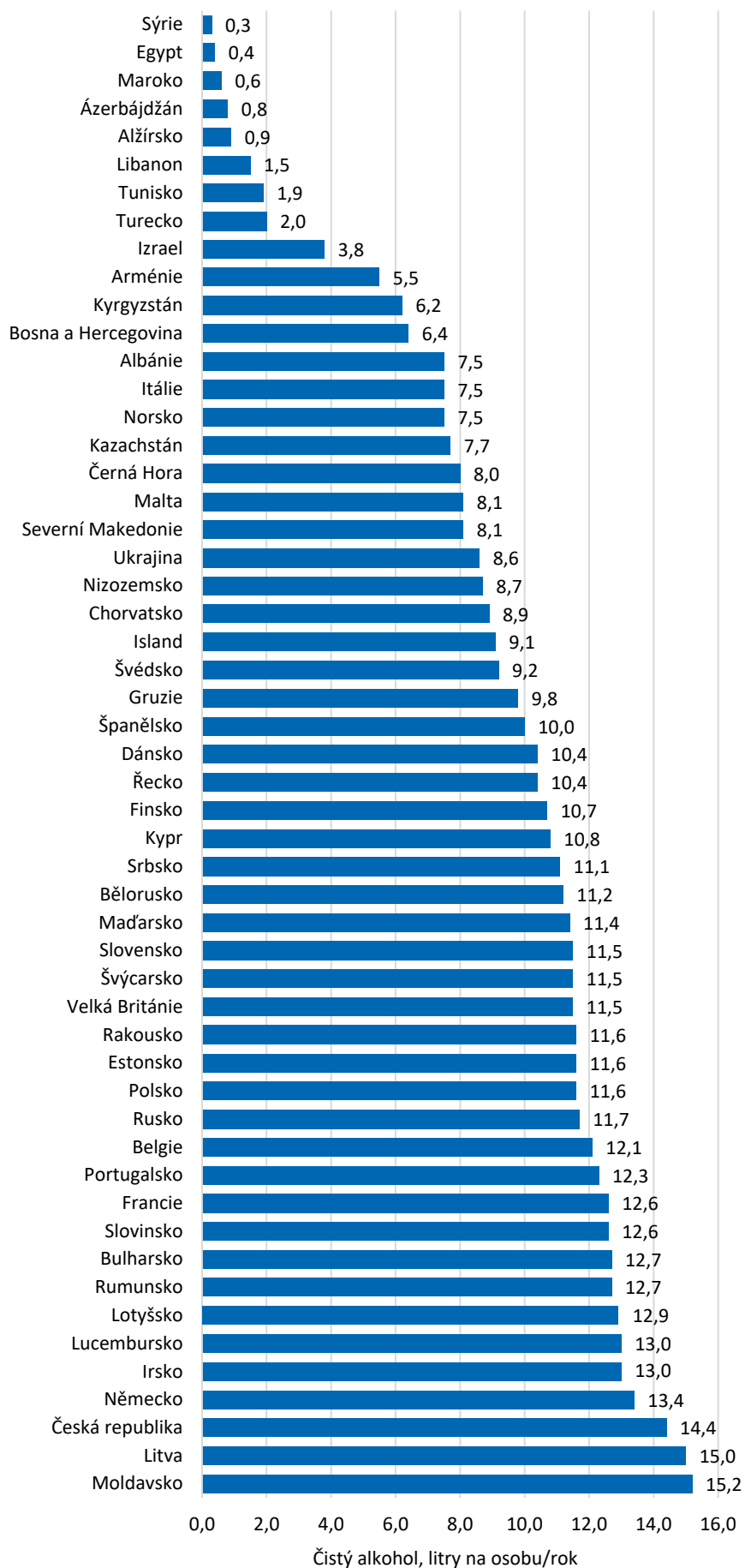
Kouření

Evropská komise označila kouření za nejsilnější samostatný rizikový faktor, kterému se lze vyhnout.⁽²²⁾ Užívání tabáku je spojeno s řadou nádorových a kardiovaskulárních onemocnění. Údaje z roku 2014 uvádějí průměrnou prevalenci pravidelných denních kuřáků v 29 zemích EKS 21 % (Obr. 1.4), v rozmezí od 11,9 % (Švédsko) do 36,1 % (Lotyšsko). Muži kouří v průměru více než ženy (26,5 vs. 15,0 %), nejvyšší prevalence kuřáctví byla nalezena u mužů v Lotyšsku, Albánii, Arménii, Bělorusku a Turecku. V období 1995–2014 prevalence kuřáctví v členských zemích EKS poklesla v průměru o 25 %, přibližně stejně u mužů i žen, ve všech zemích bez rozdílu v příjmech.



Obr. 1.4 Prevalence pravidelných denních kuřáků ve věku ≥ 15 let v členských zemích EKS (2014), stratifikováno podle pohlaví

Zdroj: WHO, https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_421-3010-of-regular-daily-smokers-in-the-population-age-15plus/. Údaje nejsou k dispozici pro Alžírsko, Egypt, Libanon, Libyi, Maroko, Kosovskou republiku, Syrskou arabskou republiku a Tunisko. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.



Obr. 1.5 Roční konzumace alkoholu u osob ve věku ≥ 15 let v členských zemích EKS (2016)

Zdroj: WHO, <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1046?lang=en>. Údaje nejsou k dispozici pro Libyi, Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

Alkohol

Spotřeba alkoholu je definována v litrech čistého alkoholu na osobu starší 15 let v průběhu jednoho kalendářního roku. Nadměrná konzumace alkoholu je hlavní příčinou předčasného úmrtí v USA, kde se ve skupině dospělých v produktivním věku podílí na celkové úmrtnosti 10 %.⁽²³⁾ V Evropské unii je nadměrná konzumace alkoholu na třetím místě mezi příčinami předčasného úmrtí.⁽²⁴⁾ V roce 2016 činila průměrná spotřeba alkoholu v členských zemích EK 10,2 l na osobu za rok (Obr. 1.5). Česká republika zaujímá se 14,4 l třetí místo za Moldavskem (15,2 l) a Litvou (15,0 l).

Konzumace ovoce a zeleniny

Nízká konzumace ovoce a zeleniny je prokázaným rizikovým faktorem pro rozvoj nádorových onemocnění a ICHS.^(25, 26) Systematický přehled a metaanalýza 95 prospektivních studií prokázala, že riziko KVO a celkové mortality klesá s úhrnným příjmem ovoce a zeleniny až do 800 g/den, zatímco riziko nádorových onemocnění při konzumaci vyšší než 600 g/den dále

neklesá.⁽²⁷⁾ Statistické údaje za rok 2014 uvádějí, že ze 23 členských zemí EKS 52,2 % osob konzumovalo minimálně jednu porci zeleniny denně a 55 % osob konzumovalo minimálně jednu porci ovoce denně. Spotřeba zeleniny byla nejvyšší v Izraeli. Nejvyšší spotřebu ovoce vykazovala Itálie a Izrael.

Fyzická aktivita

Nedostatečná fyzická aktivita je definována jako < 150 min fyzické zátěže střední intenzity nebo < 75 min fyzické zátěže vysoké intenzity za týden. Nedostatečná fyzická aktivita zvyšuje riziko ICHS, diabetu 2. typu, karcinomu prsu a tlustého střeva. Podpora cvičení ve volném čase zlepšuje kardiovaskulární zdraví.⁽²⁸⁾

V roce 2016 31 % dospělých osob v členských zemích EKS přiznalo nedostatečnou fyzickou aktivitu, a to zvláště u žen na Kypru, v Německu, Itálii a Portugalsku (medián > 43 %), kde byla nejnižší aktivita zjištěna i u mužů. Nedostatečná fyzická aktivita byla častější u žen, a to zejména v zemích se středními příjmy.

1.2.4 Prevalence základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v České republice

Dlouhodobé trendy

V České republice máme díky studii MONICA (Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) koordinované WHO k dispozici údaje o základních rizikových faktorech KVO od roku 1985. Další průřezová šetření byla v rámci tohoto projektu provedena v roce 1988 a 1992 (Czech MONICA). V letech 1997/98, 2000/01, 2007/08 a 2016/17 jsme navázali na studii MONICA a provedli další čtyři nezávislá průřezová šetření (Czech post-MONICA). Screeningové vyšetření bylo prováděno vždy v šesti stejných okresech ČR (Benešov, Cheb, Chrudim, Jindřichův Hradec, Pardubice, Praha-východ), převážně venkovského charakteru, s výjimkou Pardubic bez přítomnosti větších městských celků. Byl prováděn 1% náhodný výběr obyvatel ve věku 25–64 let s trvalým bydlištěm v těchto šesti okresech. Vyšetření sestávalo z vyplnění standardního dotazníku, získání základních antropometrických údajů, opakovaného měření krevního tlaku a odběru krve. Ve sledovaném období 31/32 let bylo celkem vyšetřeno 7606 mužů a 8050 žen.

V průběhu sedmi průřezových šetření jsme zaznamenali významný pokles prevalence kuřáctví u mužů (ze 45,0 % na 23,9 %; $p < 0,001$), zatímco prevalence kuřáctví se neměnila u žen a pohybovala se mezi 20,9 % (2016/17) a 24,0 % (1988). Hodnota BMI výrazně narostla u mužů ($z\ 27,0 \pm 4,0\ \text{kg/m}^2$ v roce 1985 na $29,2 \pm 5,1\ \text{kg/m}^2$ v roce 2016/2017) a u žen zůstávala beze změny. Prevalence obezity v důsledku toho výrazně narůstala u mužů ($z\ 19,7\ %$ v roce 1985 na $37,7\ %$ v roce 2016/17) a neměnila se u žen. Hodnota systolického a diastolického TK významně klesala u obou pohlaví, zatímco prevalence hypertenze klesla pouze u žen (ze 42,5 % v roce 1985 na 33,5 % v roce 2016/17).

Znalost hypertenze, procento osob léčených antihypertenzivy a v důsledku toho i kontrola hypertenze se významně zlepšily u obou pohlaví. Hodnota celkového cholesterolu významně klesla u obou pohlaví (muži: $z\ 6,21 \pm 1,29$ na $5,30 \pm 1,05\ \text{mmol/l}$; ženy: $z\ 6,18 \pm 1,26$ na $5,31 \pm 1,00\ \text{mmol/l}$; $p < 0,001$).⁽²⁹⁾

Dlouhodobé trendy základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, spolu s mortalitními daty Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) byly podkladem pro vytvoření české verze tabulek SCORE.

Výsledky studie Czech MONICA a Czech post-MONICA byly použity pro vytvoření validovaného statistického modelu IMPACT vysvětlujícího pokles úmrtnosti na ICHS v České republice mezi lety 1985–2007.⁽³⁰⁾

Od roku 1997/98 jsme počet okresů rozšířili. Hlavním důvodem pro zahrnutí dalších tří okresů (Kroměříž, Litoměřice, Plzeň-město) byla snaha o získání reprezentativnějšího populačního vzorku (rozšířením počtu okresů a zahrnutím větší městské populace – okres Plzeň-město). Souhrnně lze konstatovat, že těchto devět okresů zaujímá 11,2 % území České republiky a je obýváno přibližně 10 % celkové populace. Získané údaje tak lze interpretovat jako výsledky národní studie.

Výsledky posledního průřezového šetření (2015–2018)

V období 2015–2018 bylo v 9 okresech ČR vyšetřeno celkem 2621 osob (1250 mužů, průměrný věk 48,3 $\pm$ 10,9 let a 1371 žen, průměrný věk 47,7 $\pm$ 11,0 let; $p < 0,001$); response 44,8 %. Průměrná hodnota

BMI u námi vyšetřené populace činila $29,1 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ u mužů a $27,15 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$ u žen ($p < 0,001$). Obezita byla zjištěna u 37,3 % mužů a 28,2 % žen. Mezi vyšetřeny muži 24,8 % uvedlo, že jsou pravidelnými kuřáky, zatímco kouření u žen bylo zjištěno u 21,6 % ($p < 0,001$). Nalezli jsme vysokou prevalenci hypertenze (48,6 % u mužů a 32,4 % u žen; $p < 0,001$); 74,3 % hypertoniků ví o svém onemocnění, 61,5 % je medikamentózně léčeno a pouze 33,9 % dosahuje cílových hodnot krevního tlaku $< 140/90 \text{ mmHg}$. Průměrná hodnota celkového

cholesterolu u námi vyšetřené populace byla téměř identická pro muže i ženy (muži $5,26 \pm 1,03 \text{ mmol/l}$; ženy $5,28 \pm 1,00 \text{ mmol/l}$). Hypolipidemiky bylo léčeno 13,9 % mužů a 10,2 % žen ($p < 0,001$). Diabetes byl nalezen u 8,2 % mužů a 4,6 % žen ($p < 0,001$). Prevalence všech základních rizikových faktorů výrazně narůstala s věkem u obou pohlaví (p pro trend $< 0,001$).⁽³¹⁾

Vysoká prevalence základních rizikových faktorů KVO nepochybně přispívá ke stále vysoké kardiovaskulární mortalitě v České republice.

1.3 Úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy jsou chronická onemocnění, která se vyvíjejí plíživě v průběhu života a manifestují se až v relativně pokročilém stadiu. Jsou hlavní příčinou úmrtí v Evropě (40 % všech úmrtí u mužů a 49 % u žen), přestože mortalita na KVO v posledních desetiletích v řadě evropských zemí významně poklesla.⁽³²⁾ Celosvětově je hlavní příčinou kardiovaskulárních úmrtí ischemická choroba srdeční. Podíl procentuálního zastoupení KVO na celkové úmrtnosti v Evropě kolísá u mužů od 23 % (ve Francii) do 60 % (v Bulharsku) a u žen od 25 % (v Dánsku) do 70 % (v Bulharsku).

Zatímco v zemích severní, západní a jižní Evropy úmrtnost na KVO dlouhodobě klesá (nejčastěji od konce 60. let), v zemích střední a východní Evropy je

pokles patrný nejčastěji až od přelomu tisíciletí. Pokles úmrtnosti na KVO standardizované na věk je výraznější v zemích s vyššími příjmy ve srovnání se zeměmi se středními příjmy (Obr. 1.6).

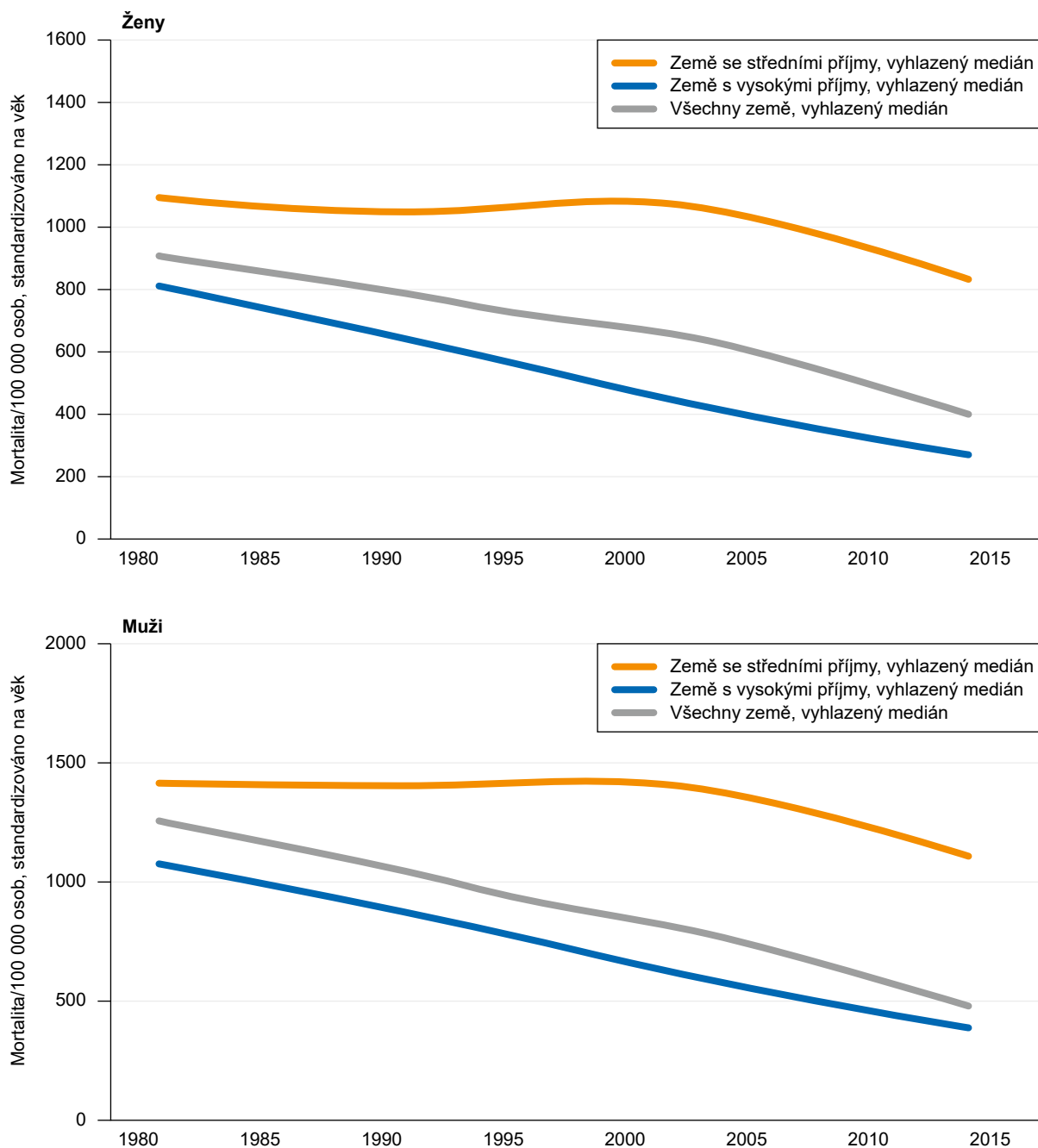
Úmrtnost na KVO v současné době klesá ve většině evropských zemí, včetně střední a východní Evropy, kde až do počátku 21. století KV mortalita stoupala. Česká republika je v tomto směru výjimkou. Pokles úmrtnosti na KVO je u nás patrný již od roku 1985⁽³³⁾ (Obr. 1.7). Výrazný pokles nastal po roce 1990 a trvá dosud. V roce 2017 byla v ČR standardizovaná úmrtnost na KVO 334,2 u mužů a 218,1 u žen na 100 000 obyvatel.⁽³⁴⁾ V porovnání s prvními patnácti zeměmi Evropské unie je to hodnota stále ještě vysoká.

1.3.1 Příčiny poklesu úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění

Pokles úmrtnosti na KVO může být obecně způsoben poklesem incidence nebo letality onemocnění (case-fatality) (Obr. 1.8). Letalita onemocnění souvisí především s úrovní léčebné péče, zatímco incidence KVO je ovlivněna rizikovým profilem obyvatelstva. Nejasnosti v příčinách snižování úmrtnosti na KVO byly podnětem pro realizaci mezinárodního projektu MONICA (Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) koordinovaného Světovou zdravotnickou organizací. K ověření těchto hypotéz byla v rámci projektu získána rozsáhlá databáze ve 37 centrech 26 zemí, obsahující podrobné údaje o úmrtnosti, incidenci a léčbě akutních koronárních příhod a o prevalenci rizikových faktorů KVO v období deseti let. Koronární příhody byly povinně registrovány v letech 1985–1991.⁽³⁵⁾ Bylo prokázáno, že pokles úmrtnosti na ICHS je způsoben malým poklesem incidence koronárních příhod, zatímco letalita případů zůstala prakticky neovlivněna. Dvě třetiny úmrtí (28denní úmrtnost) v letech 1985–1990 nastaly dříve, než se pacient dostal do nemocnice, a mohly být

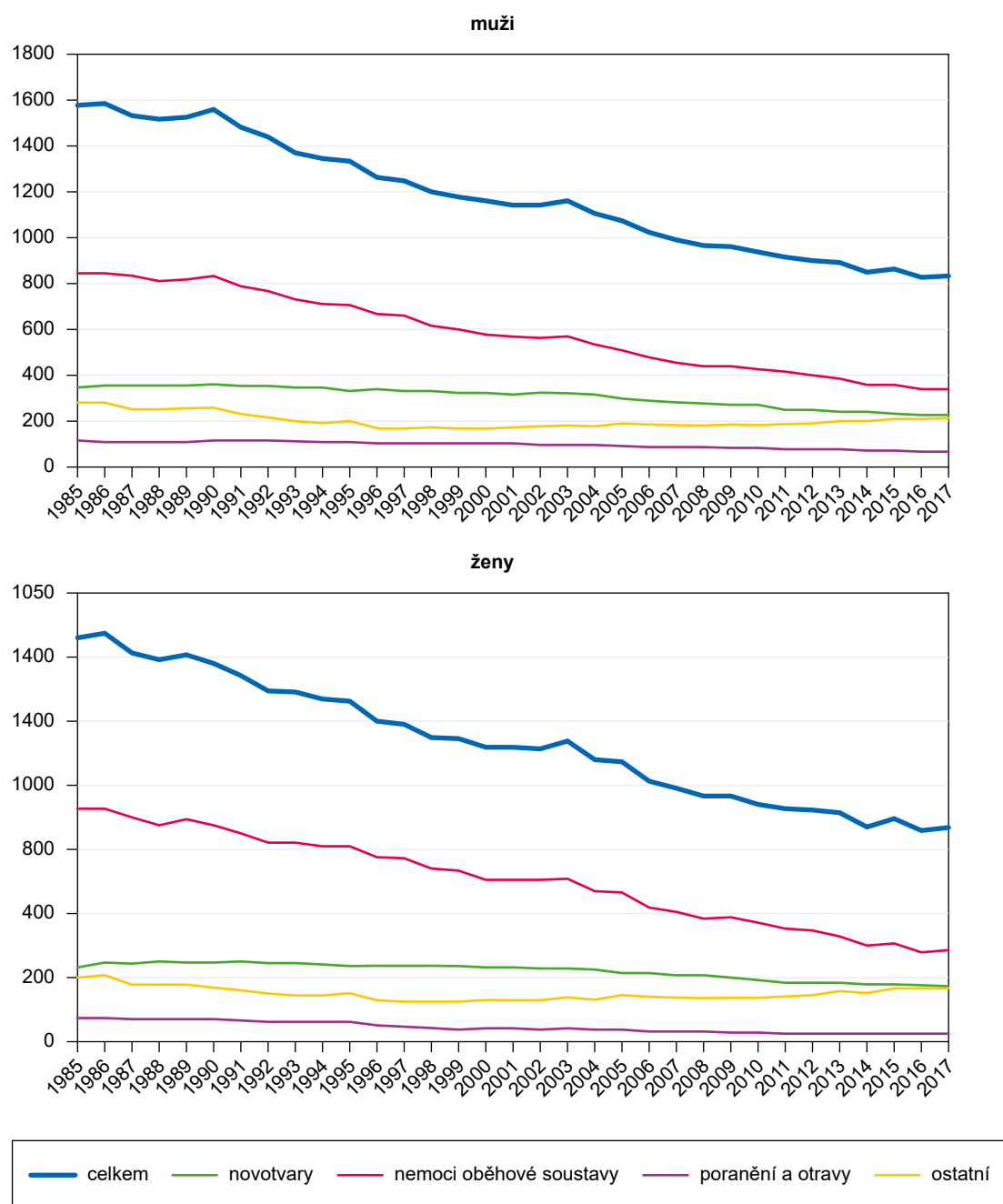
jen obtížně ovlivněny léčebnou péčí.⁽³⁶⁾ Změny v klasických rizikových faktorech byly relativně malé, ale statisticky významné. Na poklesu mortality se tak podílela jak primární prevence, tak léčba. Jiným přístupem k vysvětlení změn úmrtnosti na ICHS je použití modelu IMPACT, který ukazuje, že zhruba 50 % poklesu úmrtnosti na ICHS lze vysvětlit zlepšením hlavních rizikových faktorů (pokles kuřáctví, průměrné hodnoty TK a cholesterolu v populaci), i když současně byl pozorován nárůst prevalence obezity a diabetu 2. typu. Medikamentózní a chirurgické léčbě je připisován zhruba 40 % pokles úmrtnosti na ICHS⁽³⁷⁾ (Obr. 1.9). K obdobným závěrům jsme dospěli i v České republice, kde 40 % poklesu úmrtnosti na ICHS lze vysvětlit významným poklesem průměrné hladiny cholesterolu v populaci (zhruba o 1 mmol/l).⁽³⁰⁾

Výsledky klinických i observačních studií ukazují, že pokles úmrtnosti na ICHS nastává poměrně rychle v důsledku změn stravovacích a kuřáckých zvyklostí v populaci.⁽³⁸⁾



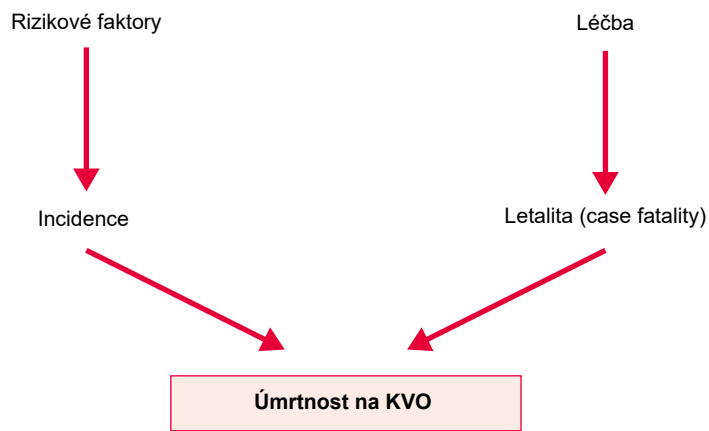
Obr. 1.6 Úmrtnost na KVO u žen a mužů v členských zemích EKS (1990–2017), standardizováno na věk

Zdroj: WHO Mortality Database, https://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en. Údaje nejsou k dispozici pro Alžírsko, Kosovskou republiku, Libanon, Libyi a Maroko. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

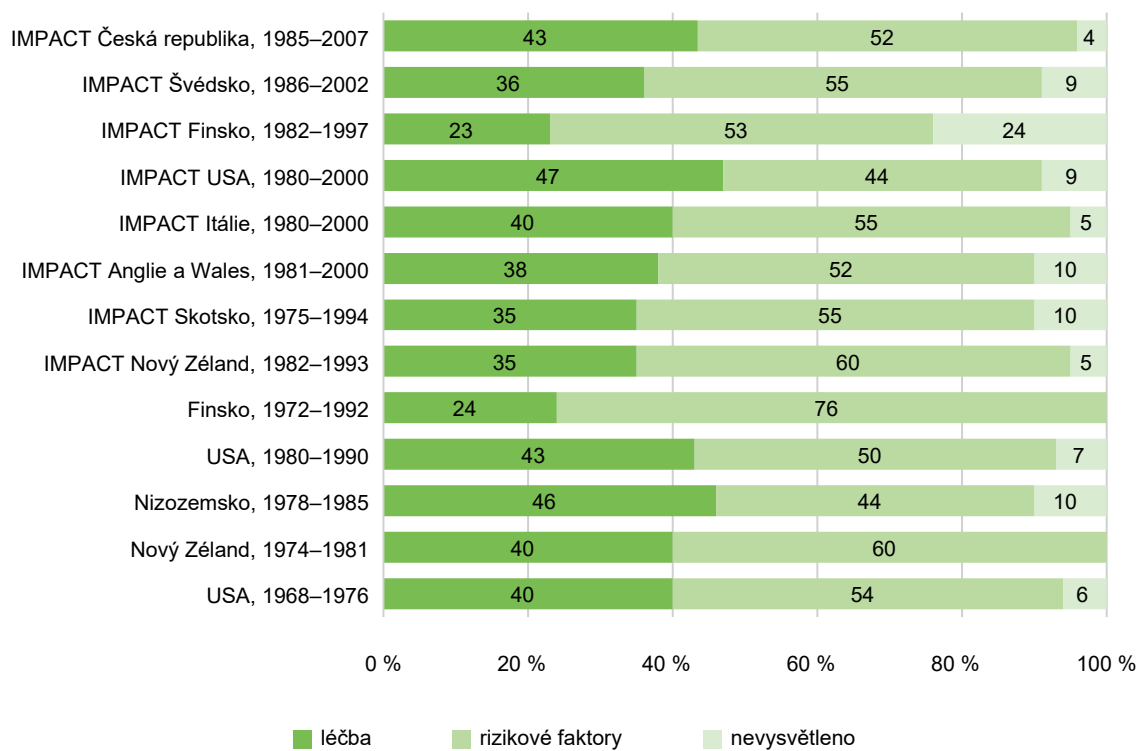


Obr. 1.7 Vývoj standardizované úmrtnosti podle příčin smrti (na 100 000 obyvatel)

Zdroj: Upraveno podle⁽³⁴⁾.



Obr. 1.8 Faktory ovlivňující úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění



Obr. 1.9 Snížení úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční připisované léčbě a změnám v rizikových faktorech v různých populacích

1.4 Nemocnost na kardiovaskulární onemocnění

Na rozdíl od mortalitních dat, která jsou v rámci každé země (alespoň v Evropě) poměrně přesná, je získání údajů o nemocnosti daleko obtížnější a výrazně závislé na zdroji.

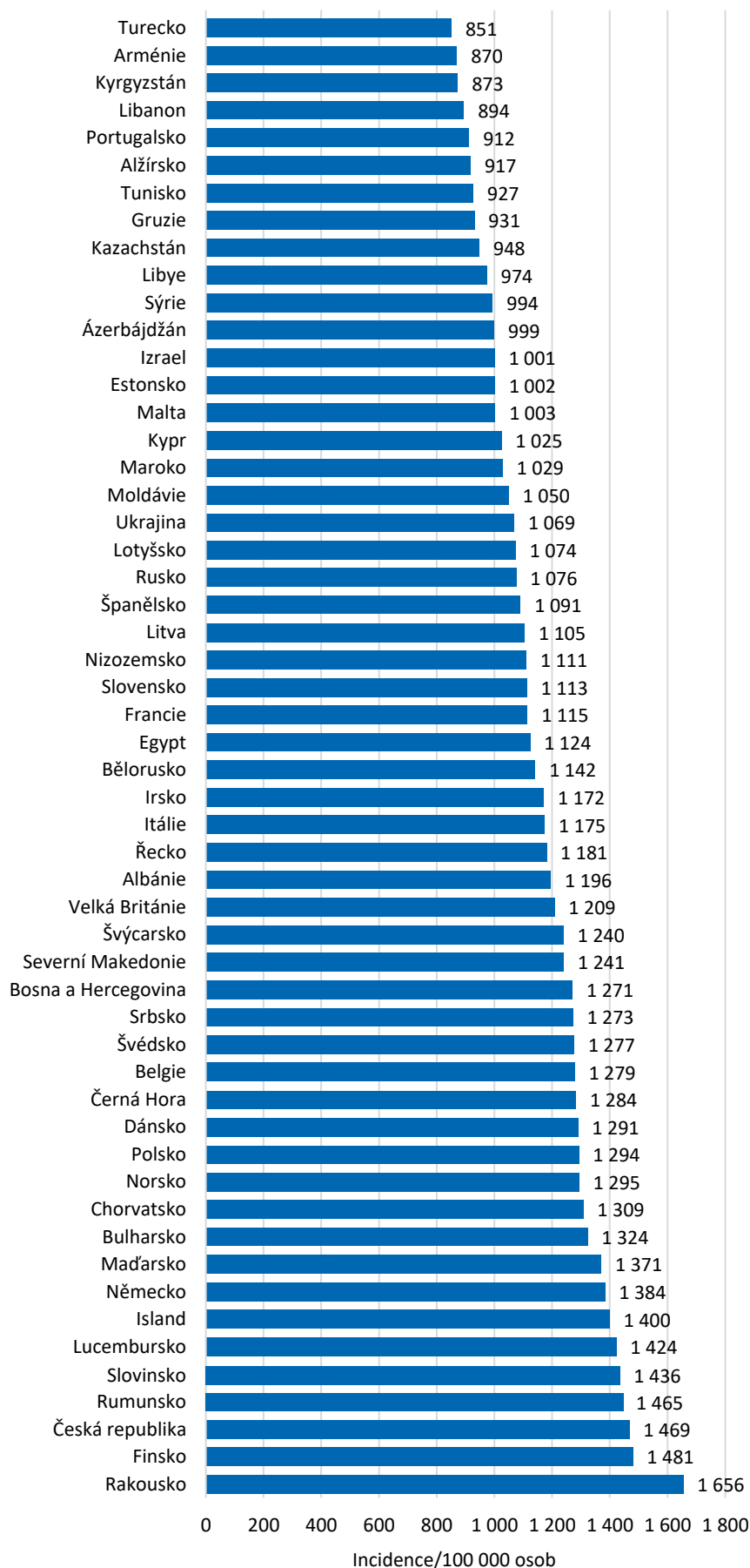
Obrázek 1.10 ukazuje incidenci KVO (tj. počet nových případů), standardizovanou na věk, v členských zemích EKS v roce 2017, kde Česká republika bohužel zaujímá jedno z čelných míst (incidence 1469/100 000 obyvatel). Incidence KVO je nižší u žen a v zemích se středními příjmy. Incidence ICHS, standardizovaná na věk, v členských zemích EKS kontinuálně klesá (**Obr. 1.11**), graf zachycuje období 1990–2017.⁽¹⁵⁾

V České republice máme k dispozici údaje o počtu léčených pacientů pro akutní IM podle jednotlivých krajů v roce 2018 (**Obr. 1.12**). Nejvyšší počty léčených pacientů na 100 000 obyvatel (věkově standardizováno) byly zachyceny v krajích Karlovarském (351/100 000 obyvatel), Libereckém (338/100 000 oby-

vatel) a Plzeňském (324/100 000 obyvatel), nejnižší počty pak v hlavním městě Praze (221/100 000 obyvatel), v Brně (231/100 000 obyvatel) a v Jihomoravském kraji (258/100 000 obyvatel).

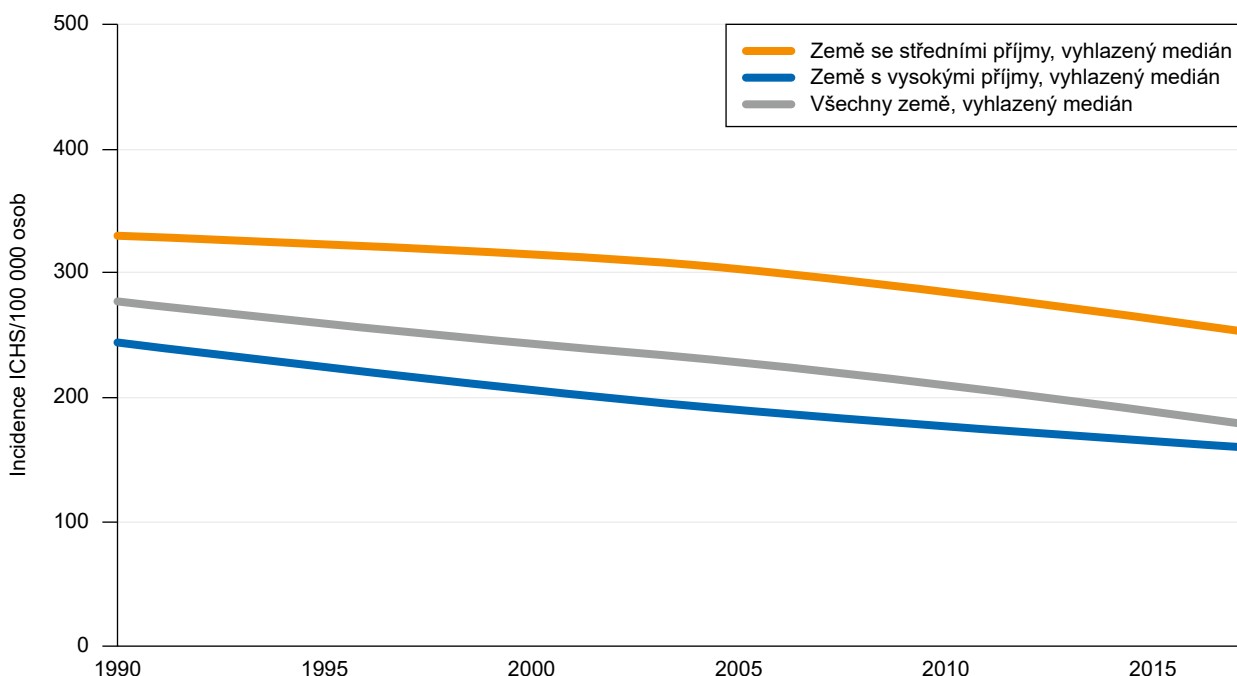
Incidence CMP, standardizovaná na věk, v členských zemích EKS klesá (1990–2015, **Obr. 1.13**), mezi jednotlivými zeměmi však existují významné rozdíly (**Obr. 1.14**) s výrazným gradientem od západu na východ.⁽¹⁵⁾

Průměrná prevalence fibrilace síní byla v roce 2017 v 54 členských zemích EKS 571,8/100 000 obyvatel, v rozmezí od 265,7 v Turecku do 806,1 ve Švédsku; prevalence fibrilace síní byla nižší u žen a v rámci každého pohlaví i nižší v zemích se středními příjmy. Česká republika se podle této statistiky řadí k zemím s vyšší prevalencí fibrilace síní (muži 842/100 000 obyvatel, ženy 481/100 000 obyvatel).⁽¹⁵⁾



Obr. 1.10 Incidence kardiovaskulárních onemocnění v členských zemích EKS (2017), standardizováno na věk

Zdroj: Global Burden of Disease Study 2017, Institute for Health Metrics and Evaluation, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

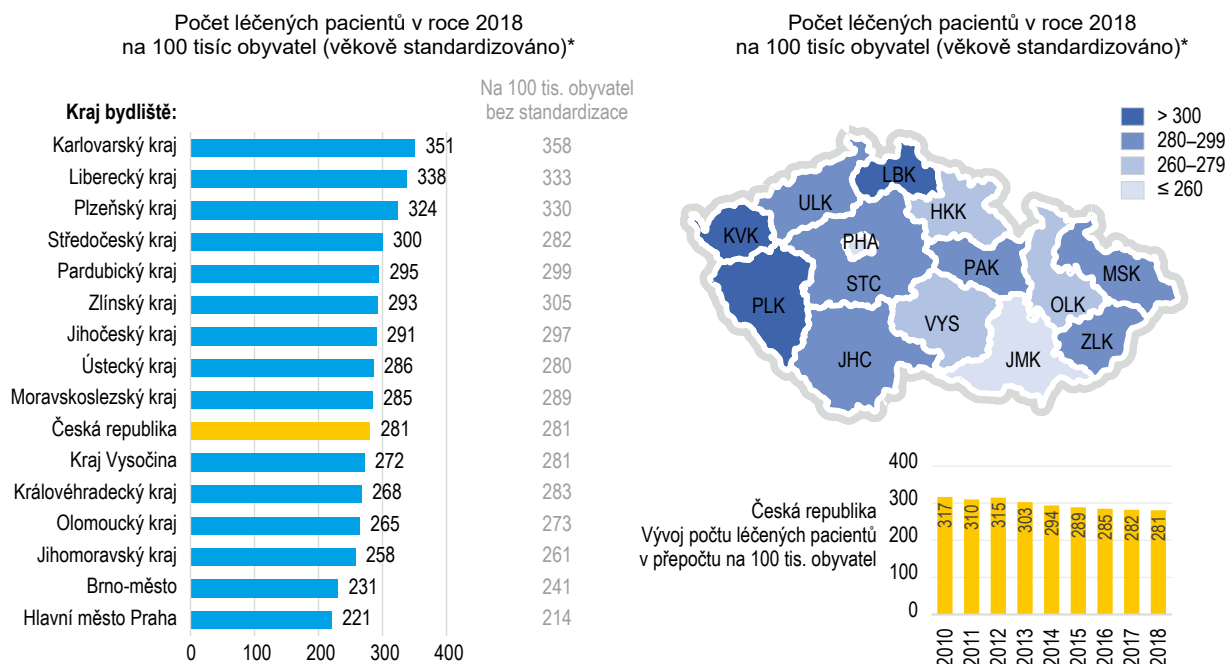


Obr. 1.11 Incidence ischemické choroby srdeční v členských zemích EKS (1990–2017), standardizováno na věk

Zdroj: Global Burden of Disease Study 2017, Institute for Health Metrics and Evaluation, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

Akutní infarkt myokardu (I21–I22): počet pacientů 2018

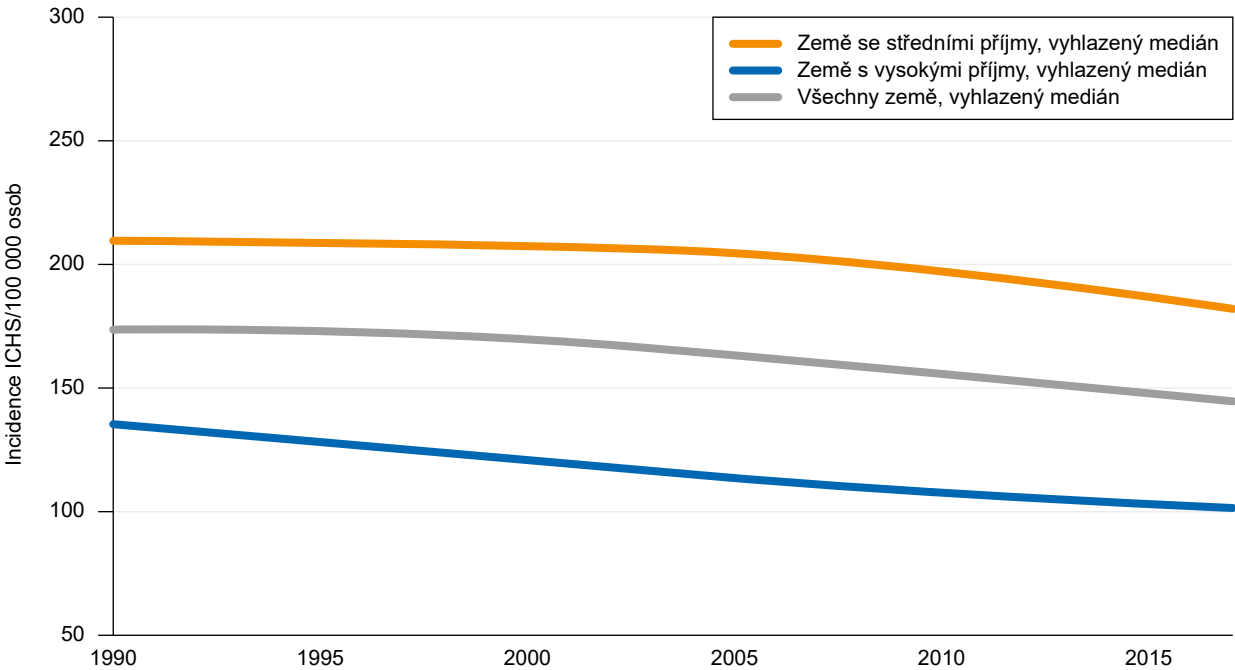
Graf shrnuje počet pacientů, kteří mají v daném roce vykázanu jakoukoli péči pro sledovanou diagnózu (ambulantní nebo hospitalizační).



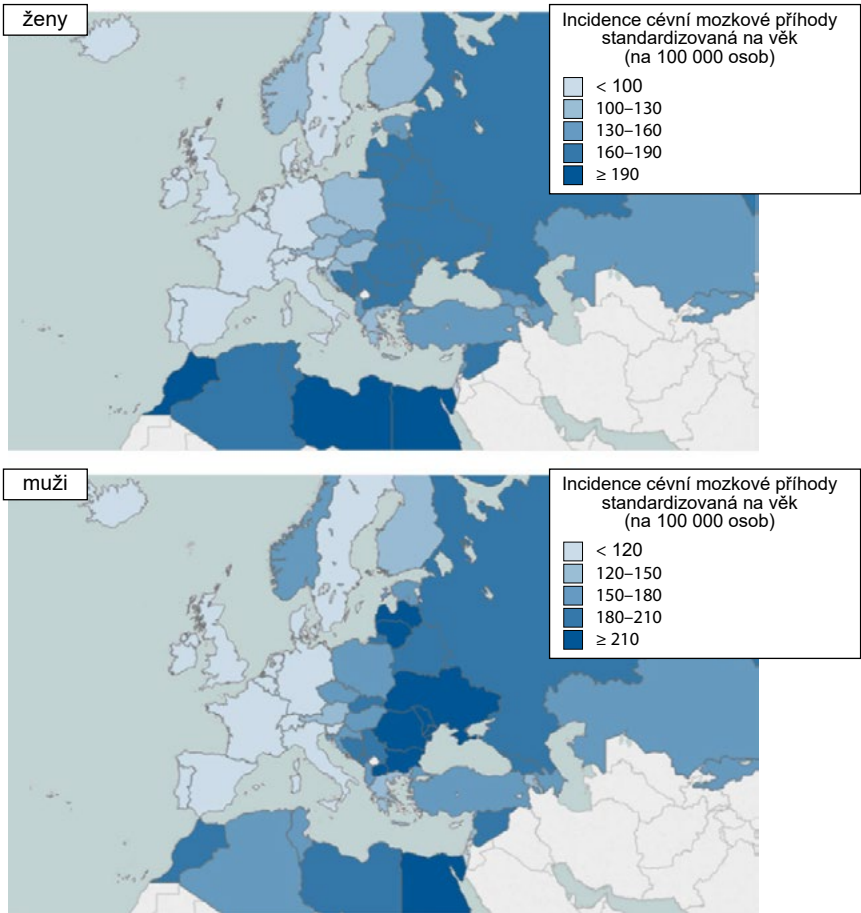
* Věkově standardizovaná hodnota zohledňuje rozdíly ve věkové struktuře obyvatel jednotlivých krajů, tj. udává teoretický počet případů na 100 000 obyvatel daného kraje v situaci, kdy je věková struktura obyvatel všech krajů shodná. Za referenční populaci je zde považována celá České republiky.

Obr. 1.12 Počet léčených pacientů pro akutní infarkt myokardu podle jednotlivých krajů na 100 000 obyvatel, standardizováno na věk

Zdroj: NRHZS 2018



Obr. 1.13 Incidence cévní mozkové příhody v členských zemích EKS (1990–2017), standardizováno na věk
Zdroj: Global Burden of Disease Study 2017, Institute for Health Metrics and Evaluation, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.



Obr. 1.14 Incidence cévní mozkové příhody v členských zemích EKS (2017), standardizováno na věk
Zdroj: Global Burden of Disease Study 2017, Institute for Health Metrics and Evaluation, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Údaje nejsou k dispozici pro Kosovskou republiku a San Marino. Upraveno podle⁽¹⁵⁾.

Literatura

- (1) Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol.* 1976;37:269–82.
- (2) Swann HJC. The Framingham Offspring Study: A commentary. *JACC.* 1999;5:1136–40.
- (3) Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383:999–1008.
- (4) Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16:687–698.
- (5) Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *JACC.* 1990;15:206–12.
- (6) Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55: 33–50.
- (7) Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, et al. Cigarette smoking and coronary heart disease. Combined experience of the Albany and Framingham studies. *N Engl J Med.* 1962;266:796–801.
- (8) Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, et al. The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease: the second report of the combined experience of the Albany, NY, and Framingham, Mass, studies. *JAMA.* 1964;190:886–890.
- (9) Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991;83:356–62.
- (10) Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 1994;15:1300–31.
- (11) Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J.* 1998;19:1434–1503.
- (12) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 02-5215. *Circulation.* 2002;106:3143–3420.
- (13) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994;308:81–106.
- (14) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937–52.
- (15) Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology . European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41:12–85.
- (16) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903–1913.
- (17) Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:435–443.
- (18) Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631–2639.
- (19) World Health Organization data and statistics. The challenge of diabetes. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics> (30 August 2019).
- (20) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387:1377–1396.
- (21) Malik VS, Willet WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:13–27.
- (22) European Commission: Eurostat. Tobacco consumption statistics. 2014. https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Tobacco_consumption_statistics#Daily_smokers_of_cigarettes (25 November 2019).
- (23) Stahre M, Roeber J, Kanny D, et al. Contribution of excessive alcohol consumption to deaths and years of potential life lost in the United States. *Prev Chronic Dis.* 2014;11:E109.
- (24) Anderson P, Baumber B. Alcohol in Europe. London: Institute of Alcohol Studies; 2006. https://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/alcohol_eu_opec_en.pdf (25 November 2019).
- (25) Miller V, Mente A, Dehghan M, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;39:2037–2049.
- (26) Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6879.
- (27) Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality – a systematic review and dose response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017;46:1029–1056.
- (28) Hamer M, O'Donovan G, Murphy M. Physical inactivity and the economic and health burdens due to cardiovascular disease: exercise as medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2017;999:3–18.
- (29) Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. Major cardiovascular risk factors in the Czech population: 30-year trends between 1985 and 2016/17. Czech MONICA and Czech post-MONICA. *PLoS One.* 2020;15:e0232845.
- (30) Bruthans J, Cífková R, Lanska V, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:829–39.
- (31) Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních one-

- emocnění v české populaci v letech 2015–2018. Studie Czech post-MONICA. *Cor Vasa*. 2020;62:6–15.
- (32) Wpean Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels, 2017.
- (33) Cifkova R, Skodova Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens*. 2010;28:2196–2203.
- (34) Zemřelí 2017. ÚZIS, ČR, 2018.
- (35) Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mähönen 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*. 1999;353:1547–1557.
- (36) Chambless L, Keil U, Dobson A, et al., for the WHO MONICA Project. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease. *Circulation*. 1997;96:3849–3859.
- (37) Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388–2398.
- (38) Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet*. 2011;378:752–753.

Základy statistiky a interpretace klinických studií

2

Jiří Jarkovský

Poselství pro praxi

- Statistická analýza dat je klíčovým nástrojem pro vyhodnocování a komunikaci výsledků studií. Pro správné využití a interpretaci statistických metod je nezbytné znát oblasti jejich nasazení, předpoklady a základní principy výpočtu, tyto znalosti je možné získat i bez detailního matematického vzdělání.
- Kapitola podává přehled základních pojmů, problémů a metod (popisná statistika a vizualizace dat, testování statistické významnosti), se kterými se setkáváme jak při vlastní analýze, tak při interpretaci již publikovaných výsledků.
- Kromě těchto základů jsou stručně představeny klíčové pokročilé metody z oblasti statistického modelování a analýzy přežití (logistická regrese, ROC analýza, Coxův model proporcionálních rizik, Kaplanův-Meierův odhad křivky přežití) a jejich interpretace.

Úvod

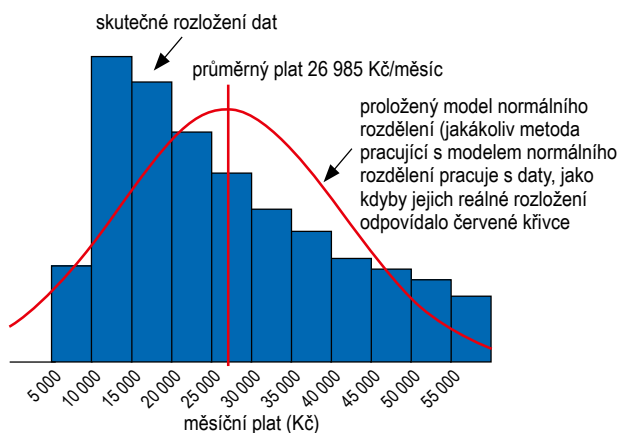
Následující text si neklade za cíl být vyčerpávajícím přehledem medicínské statistiky ani detailním popisem jejího matematického pozadí. Jeho cílem je představit základní principy statistické analýzy dat a podat přehled statistických metod, s nimiž se běžně

setkává lékař zpracovávající a publikující data v oblasti kardiologie, a to jak z oblasti základní popisné statistiky a testů, tak i vybrané metody pokročilé statistiky. Pro detailnější studium metod medicínské statistiky odkazujeme čtenáře na seznam literatury na konci kapitoly.

2.1 Cíle analýzy dat a základní pojmy

Statistická analýza dat je jedním z nástrojů využitelných v biologickém a klinickém výzkumu a pro její správné použití je nezbytné znát její principy a potenciální slabiny. Získané výsledky studií jsou analýzou dat převedeny na jednoznačně komunikovatelná a interpretovatelná matematická vyjádření; při interpretaci je nicméně třeba vždy brát v potaz i klinický význam výsledků a v případě, že výsledky analýzy dat popírají veškeré dosavadní zkušenosti a literární údaje, je vysoce pravděpodobné, že někde v procesu zpracování dat došlo k chybě (výběr pacientů pro studii, chyba při sběru dat, nesprávně zvolená popisná statistika a testy).⁽¹⁾

Statistická analýza dat využívá matematické modely reality k zobecnění výsledků studií, z čehož ale zároveň vyplývá, že funguje korektně, pouze pokud jsou splněny předpoklady jejich metod a modelů. Typickým příkladem nesprávně aplikovaného modelu je běžné chápání průměrného platu jako ukazatele typického středního platu, což je interpretace asociovaná s pojmem průměr. Ve skutečnosti lze průměr jako ukazatel střední, typické hodnoty použít pouze za předpokladu normálního rozdělení hodnot (Gaussova křivka), které není v případě platů naplněno (Obr. 2.1). Ukazatelem střední hodnoty platů je za této situace medián, což je

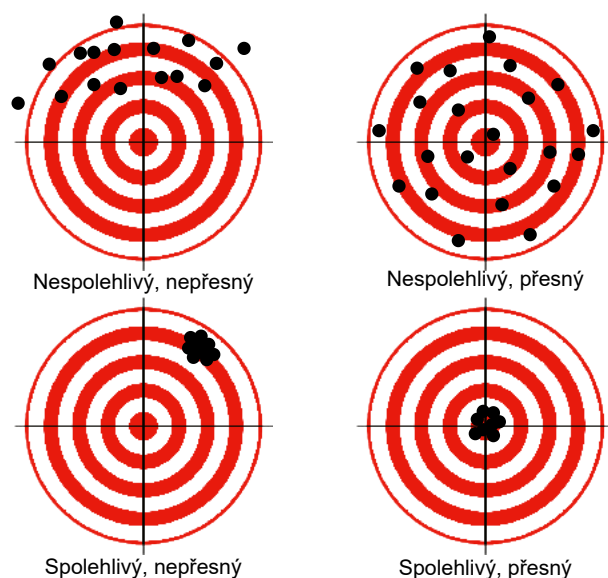


Obr. 2.1 Příklad rozporu mezi reálnými daty platů a modelem normálního rozdělení

hodnota, pod níž a nad níž leží polovina všech platů. Průměr lze samozřejmě počítat i v této situaci a má svůj význam jako ukazatel, který po vynásobení počtem pracujících občanů dává sumu odpovídající celkovému objemu platů v daném státě (ze stejného důvodu se průměr používá ve farmakoekonomice, protože jeho vynásobením počtem pacientů získáme objem financí nezbytných pro léčbu hodnoceného onemocnění), ale není možné jej interpretovat jako střední hodnotu. Z příkladu je patrné, že použití nevhodného modelu pro interpretaci dat může vést k závažným dezinterpretacím výsledků a výběr korektního modelu a metodiky je jedním z klíčových kroků jejich statistického zpracování.

V souvislosti se statistickou analýzou dat a její interpretací je vhodné v podkapitolách níže definovat následující pojmy.

2.1.1 Spolehlivost a přesnost měření



Obr. 2.2 Spolehlivost a přesnost měření

Statistická analýza dat aplikuje matematické postupy na naměřená data reálného světa a naše pochopení reálného světa bude jen tak dobré, jak dobrá data máme k dispozici; nabízí se analogie s Platonovou jeskyní, kdy její obyvatelé usuzují na reálný svět pouze podle jeho stínů vrhaných na stěny jeskyně – naměřená data lze považovat za více či méně přesné obrazy reálného světa. Důležitým rozhodnutím při designu studie je tak i výběr metod, které musí být schopny realitu měřit spolehlivě a přesně. Jak vyplývá z **obrázku 2.2**, pouze ze spolehlivých a přesných dat můžeme získat spolehlivé a přesné výsledky statistického hodnocení; kvalitu měření data je nezbytné kontrolovat během celého průběhu studie, a to včetně ověření a sjednocení postupů při měření u všech zúčastněných investigátorů nebo institucí.

2.1.2 Cílová populace a výběr

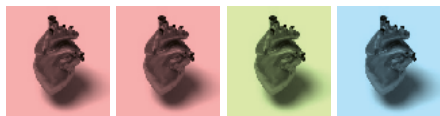
Klíčovým pojmem v analýze dat je definice cílové populace pro studii, což jsou všichni pacienti, kterých se studie teoreticky týká (všichni pacienti nad 65 let, pacienti s diabetes mellitus, pacienti po infarktu myokardu atd.). Vzhledem k tomu, že vyhodnotit ve studii všechny pacienti cílové populace je obvykle nemožné, musí být z cílové populace proveden výběr, který je poté předmětem statistického zpracování (**Obr. 2.3**). Z výše uvedeného je patrné, že statistická analýza nemůže činit závěry o jevech neobsažených ve výběru a kvalita výběru dat je klíčovým faktorem ovlivňujícím výsledky statistické analýzy. Pro výběr pacientů z cílové populace platí tři zásady:

- **Reprezentativnost** – výběr pacientů reprezentuje v klíčových charakteristikách strukturu cílové populace. To umožňuje následné zobecnění výsledků studie na cílovou populaci.
- **Náhodnost** – metody náhodného výběru umožňují vybírat pacienty z populace zcela náhodně a nezávisle na našem názoru; v praxi je používána řada způsobů náhodného výběru od prostého náhodného výběru (losování) až po složité vícestupňové výběry zohledňující hierarchickou strukturu populace (například kraje – města – čtvrtě).
- **Nezávislost** – každý pacient ve výběru představuje unikátní a nezávislou informaci.

Statistika hovoří o realitě prostřednictvím výběru z cílové populace. Statistické předpoklady korektního vzorkování je nutné dodržet.

Náhodný výběr z cílové populace.

Reprezentativnost: struktura vzorku musí maximálně reflektovat realitu.



Nezávislost: několikanásobné vzorkování téhož objektu nepřináší ze statistického hlediska žádnou novou informaci.



Cílová populace



Obr. 2.3 Výběr z cílové populace a jeho význam ve statistické analýze dat

2.1.3 Základní otázky před zahájením studie

Před zahájením studie bychom měli znát odpovědi na následující otázky umožňující její zodpovědné naplánování:

Na jakou cílovou populaci je studie zaměřena?

Definice skupiny pacientů, na něž by výsledky studie měly být zobecnitelné.

- **Jaká je primární hypotéza?**

Co je hlavním cílem hodnocení studie (endpointem) a jaká otázka o tomto endpointu je položena? Tato otázka je klíčová i z toho důvodu, že odhad velikosti

vzorku a design studie jsou vždy vypracovány vzhledem k primární hypotéze.

- **Jaké jsou sekundární hypotézy?**

Vedlejší otázky, na něž by studie měla odpovědět, velikost vzorku studie není podle nich plánována.

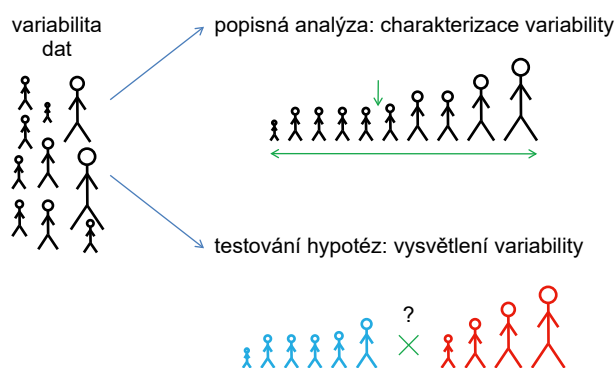
- **Jaká je adekvátní metodika pro zodpovězení primárních a sekundárních hypotéz?**

Hypotézy jsou zodpovězeny prostřednictvím konkrétních proměnných (endpointů) – jejich typ (binární, kategoriální, spojitě proměnné, přežití, mortalita atd.) určuje výběr způsobu statistického zpracování.

2.1.4 Variabilita jako základní pojem ve statistické analýze dat

Statistická analýza dat se snaží postihnout variabilitu reálného světa (každý pacient má unikátní kombinaci charakteristik, každý pacient reaguje na léčbu jinak) a tuto znalost použít k popisu a vysvětlení reality. K variabilitě dat můžeme přistupovat dvěma způsoby – popisem a vysvětlením variability (**Obr. 2.4**).

V analýze dat existují dva hlavní přístupy k práci s variabilitou.



Obr. 2.4 Způsoby práce s variabilitou v analýze dat

2.1.5 Zkreslení a srovnatelnost

Při interpretaci výsledků statistické analýzy je třeba vždy uvažovat, zda výsledek (např. závěr o účinnosti léčby) je skutečně důsledkem testovaného parametru, nebo je zkreslen dalšími faktory. Se zkreslením souvisí i pojem zavádějící faktor, což je proměnná, která má sama o sobě vliv na hodnocený endpoint studie a může tak maskovat/zkreslovat vliv testovaného parametru. Příkladem může být hodnocení výsledků léčby za situace, kdy různě léčení pacienti se zároveň výrazně odlišují věkem. Nejsme pak schopni rozhodnout, zda výsledek léčby je ovlivněn samotnou léčbou, nebo jde

o důsledek rozdílného věku pacientů. V analýze je třeba použít adekvátní metody pro odstranění vlivů ne-náhodných faktorů, které by mohly výsledky analýzy zkreslit; v randomizovaných klinických studiích je tímto postupem randomizace snažící se zajistit rovnoměrnou distribuci zavádějících faktorů v ramenech studie, v observačních studiích je možné použít různé statistické postupy (regresní adjustace, propensity skóre), kde je ale třeba dát pozor na možné zkreslení dané samotnou statistickou metodou (např. změna struktury souboru).

2.1.6 Spolehlivost

V popisné analýze charakterizujeme výsledky studie jedním číslem, takzvaným bodovým odhadem (průměr, procentuální zastoupení kategorie atd.). Tento bodový odhad sám o sobě je ale nedostatečný a musí být doplněn intervalovým odhadem, který odpovídá určité

spolehlivosti výsledku. Spolehlivost souvisí zejména s velikostí výběru, v případě navzorkování celé cílové populace již interval spolehlivosti není potřebný, protože odhadovaný parametr známe přesně (tato situace je ale v praxi zcela výjimečná).

2.2 Ukládání a příprava dat pro analýzu

Klíčovým krokem v analýze dat je jejich korektní uložení v elektronické formě a odstranění chyb vzniklých při tomto procesu ještě před vlastní analýzou.⁽²⁾ Obecně lze data ukládat v každém softwaru pracujícím s datovými tabulkami (statistické softwary, databáze, tabulkové kalkulátory), ale z praktického hlediska lze doporučit spíše druhé dvě možnosti, protože statistické softwary často používají uzavřené nekompatibilní formáty a jsou spíše než na ukládání specializovány až na následný proces analýzy dat. Specializované databáze, často s on-line zadáváním údajů, jsou doménou zejména rozsáhlých studií s velkými počty zadavatelů dat a způsob uložení a čištění dat zabezpečuje v tomto případě profesionální poskytovatel databáze a statistických služeb. Konečně třetí možnost, tabulkové kalkulátory (MS Excel, Numbers, Calc atd.), je vhodná pro menší studie v rámci jednoho pracoviště a dostupná i pro běžné uživatele.

Struktura datové tabulky by měla být připravena již ve fázi návrhu studie, protože neujasněná struktura dat a změny v průběhu zadávání zvyšují časovou náročnost celého procesu a riziko zanesení chyb do dat. Datová tabulka by měla splňovat následující náležitosti:

- Každý pacient má data uložena na jednom řádku tabulky.
- Každý řádek je jednoznačně identifikován sloupcem s ID číslem pacienta (samozřejmě s ohledem na zákon o ochraně osobních údajů), aby jej bylo možné

navázat na dokumentaci pacienta pro případ doplnění nebo kontroly zaznamenaných údajů.

- Každý sloupec obsahuje pouze jednu informaci (např. diastolický a systolický tlak musí být uvedeny v samostatných sloupcích).
- Není možné uvádět v jednom sloupci mix textových a číselných údajů (např. u jednoho pacienta číselnou hodnotu krevního tlaku a u jiného text „nezměřeno“), pokud je to pro zaznamenání dat nezbytné, je třeba údaje rozdělit do dvou sloupců.
- Je nezbytné rozlišovat mezi číselným údajem „0“ a prázdnou buňkou tabulky, jejíž význam je nevyplněno/neznámo.
- Pro kategoriální proměnné (diagnózy, etiologie srdečního selhání, NYHA třída atd.) je vhodné definovat seznamy možných hodnot, aby se předešlo odchýlnému zápisu jedné hodnoty různým textem, který by při statistickém zpracování byl chápán jako dvě různé hodnoty.
- Zvláštní pozornost je třeba věnovat zápisu datumů, každý tabulkový kalkulátor pracuje s daty (pokud jsou správně zapsány) jako s čísly, což umožňuje výpočty doby follow-up jako rozdílu mezi datem diagnózy a koncem sledování a další obdobné výpočty.

Příklady datové tabulky a jejich možných problémů jsou uvedeny na **obrázku 2.5**.

jednoznačné ID pacienta nezbytné pro jeho identifikaci a případné propojení do dokumentace

sloupec nesmí obsahovat kombinaci textu a čísel

chybně uvedeno datum

překlep v názvu kategorie, při zpracování dat se chová jako nová kategorie

nereálné odlehle hodnoty, pravděpodobně prohozen věk a výška

uvedena 0 zřejmě namísto chybějící hodnoty, je třeba ponechat prázdnou buňku

kombinace dvou možných kategorizací (0/1 nebo N/A), je třeba si vybrat jednu z nich

je třeba uvádět v samostatných sloupcích pro diastolický a systolický tlak

ID	Pohlaví	Věk	Výška	Zařazen	Alergie	TKD/TKS
9	M	53	177	13. 9. 2001	N	80/120
14	M	41	167	10. 9. 2001	N	75/119
19	M	52	182	14. 9. 2001	N	91/145
22	M	26	193	17. 9. 2001	A	78/130
23	MM	53	neznámo	17. 9. 2001	N	80/120
29	M	23	197	4. 10. 2001	0	75/119
30	M	58	158	4. 10. 2001	N	91/145
32	Z	198	45	5. 10. 2001	N	78/130
33	Z	51	191	5. 10. 2001	1	80/120
34	M	44	169	5. 10. 2001	1	75/119
35	Z	22	0	5. 10. 2001	N	91/145
38	M	42	163	5. 10. 2001	A	78/130

Obr. 2.5 Datová tabulka a její možné problémy

2.3 Typy proměnných

Jednou ze základních otázek ve statistice je typ proměnných, se kterými pracujeme.⁽³⁾ Na dělení proměnných můžeme nahlížet z různých úhlů. Z praktického hlediska výběru korektních popisných statistik, testů a vizualizací je nejpodstatnější dělení na:

- **kvalitativní/kategoriální:**
 - binární (ano/ne; zemřel/žije);
 - nominální (A/B/C; zelená/modrá/červená; diagnóza 1/diagnóza 2/diagnóza 3);

- ordinální – kategorie, které lze seřadit (NYHA třída, stadium onemocnění);

- **kvantitativní:**

- nespojitá – čísla, která nemohou nabývat všech hodnot (počet stentů, počet komorbidit);
- spojitá – z matematického hlediska mohou nabývat všech hodnot (krevní tlak, hladiny biomarkerů).

2.3.1 Popisná statistika a vizualizace kvalitativních dat

Pro popis kvalitativních dat používáme následující popisné statistiky:

- **modus** – nejčastější hodnota kategoriálních dat;
- **četnost kategorií** – absolutní počet a procentuální podíl jednotlivých kategorií proměnné ve výběru pacientů;
- **medián** – jeho použití je omezeno na ordinální proměnné (kategorie, které můžeme seřadit) a je třeba vždy zvážit, zda jeho použití přináší přidanou

hodnotu oproti četnosti jednotlivých kategorií; zavádějící může být zejména v případě malého počtu kategorií.

Pro vizualizaci kvalitativních dat je vhodná celá řada grafů, od koláčových a sloupcových grafů popisujících absolutní nebo relativní četnosti kategorií až po krabicové grafy popisující procentuální výskyt kategorií a jeho interval spolehlivosti.

2.3.2 Popisná statistika a vizualizace kvantitativních dat

V případě kvantitativních dat je na výběr celá řada popisných charakteristik. Jejich základní dělení je na parametrické, které mají předpoklady o rozložení analyzovaných dat (např. průměr a směrodatná odchylka jsou spjaté s normálním rozdělením, geometrický průměr s lognormálním rozdělením apod.), a neparametrické, které je možné použít za všech okolností (medián, percentily, minimum, maximum).⁽²⁾ Další dělení popisných charakteristik spojitých dat je na ukazatele:

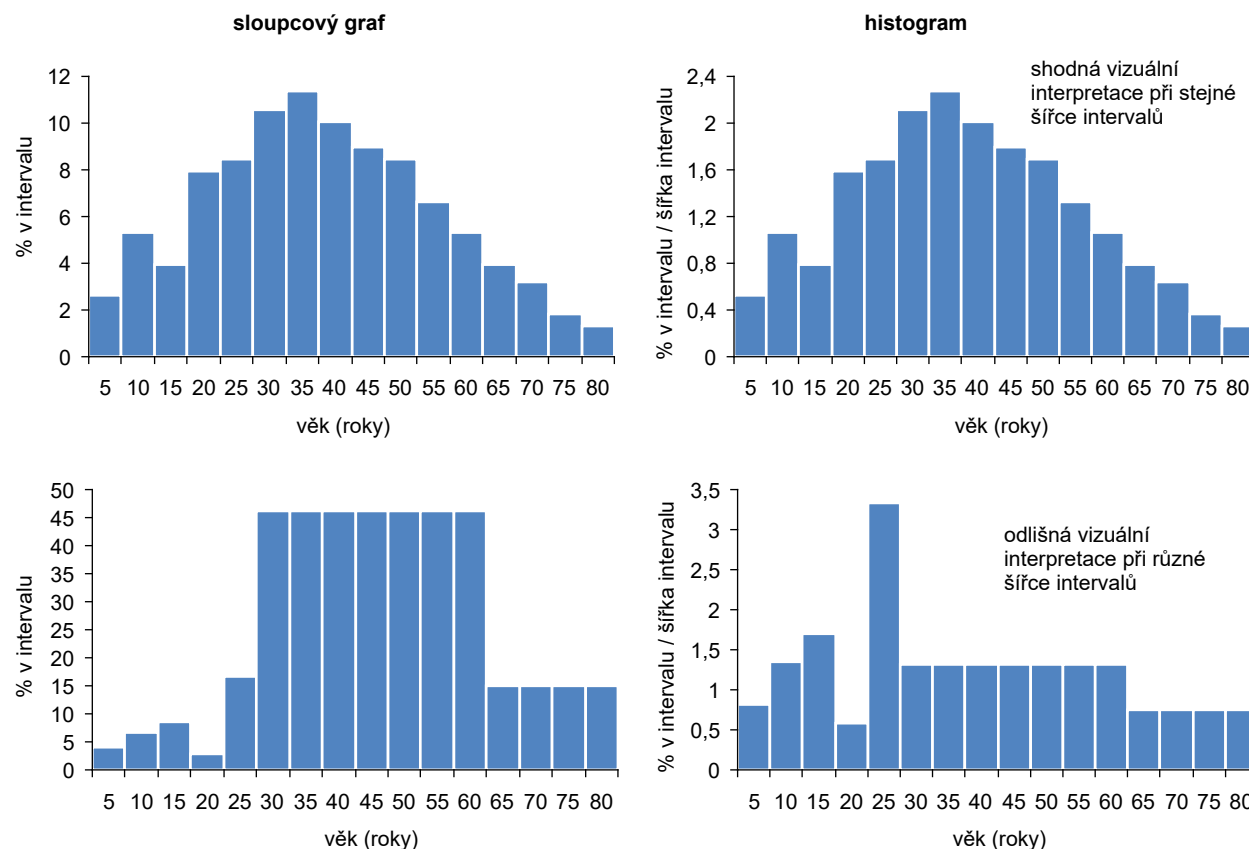
- **středu** (medián, průměr, geometrický průměr);
- **šířky rozložení** (rozsah hodnot, rozptyl, směrodatná odchylka);
- **tvaru rozložení** (šikmost, špičatost);
- **percentily rozložení** – kolik procent řady dat leží nad a pod daným percentilem.

Pro vizualizaci spojitých dat jsou nevhodnější dva typy grafů:

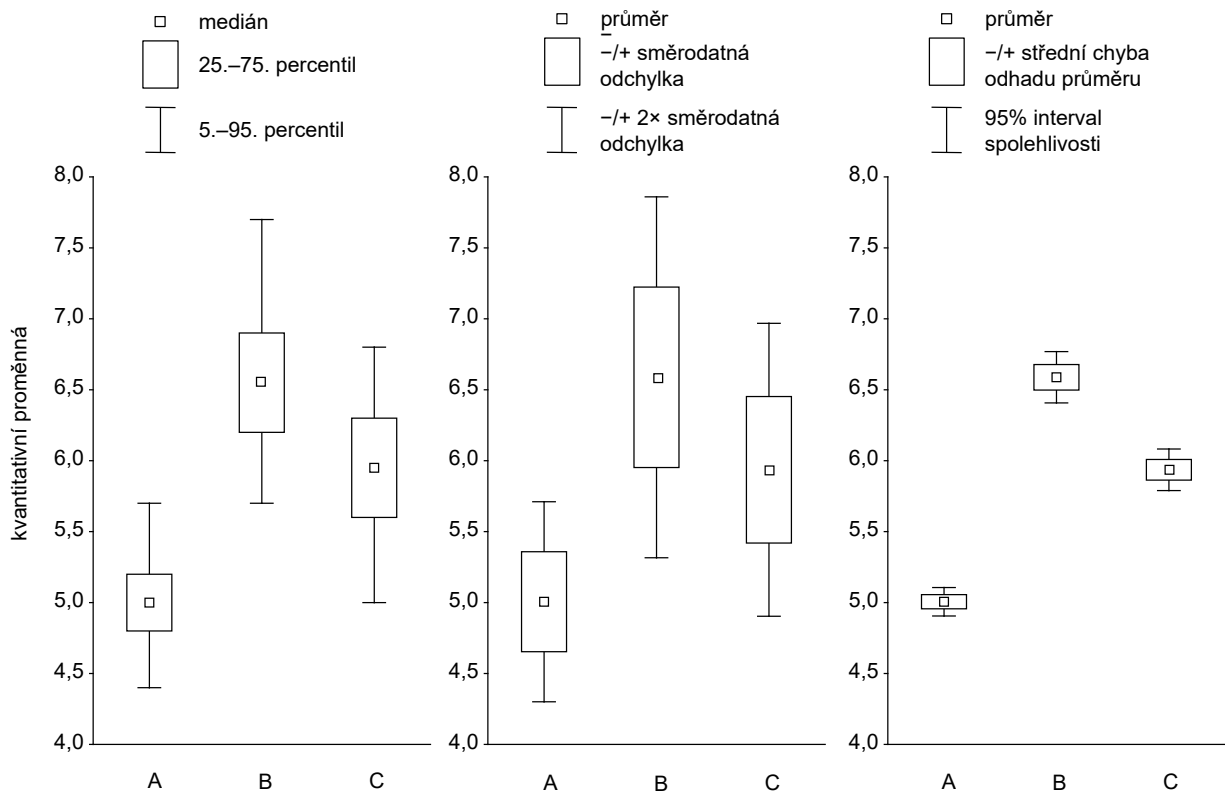
- **Histogram** – v prvním kroku výpočtu jsou stanoveny intervaly hodnot spojitě proměnné a zjištěna absolutní a relativní četnost hodnot v intervalech. Tyto četnosti jsou poděleny šířkou intervalu a vyneseny jako výška sloupců v grafu (četnost tak

odpovídá ploše jednotlivých sloupců). Histogram se často zaměňuje za sloupkový graf, jehož výška sloupců odpovídá absolutní nebo relativní četnosti kategorií dat. Výhodou je snazší interpretovatelnost oproti „pravému“ histogramu, nevýhodou možnost zavádějící vizuální interpretace při nestejné šířce intervalů. V praxi se nicméně běžně používá pod názvem histogram sloupkový graf, protože při stejné šířce intervalů není interpretační rozdíl mezi tímto grafem a „pravým“ histogramem (Obr. 2.6).

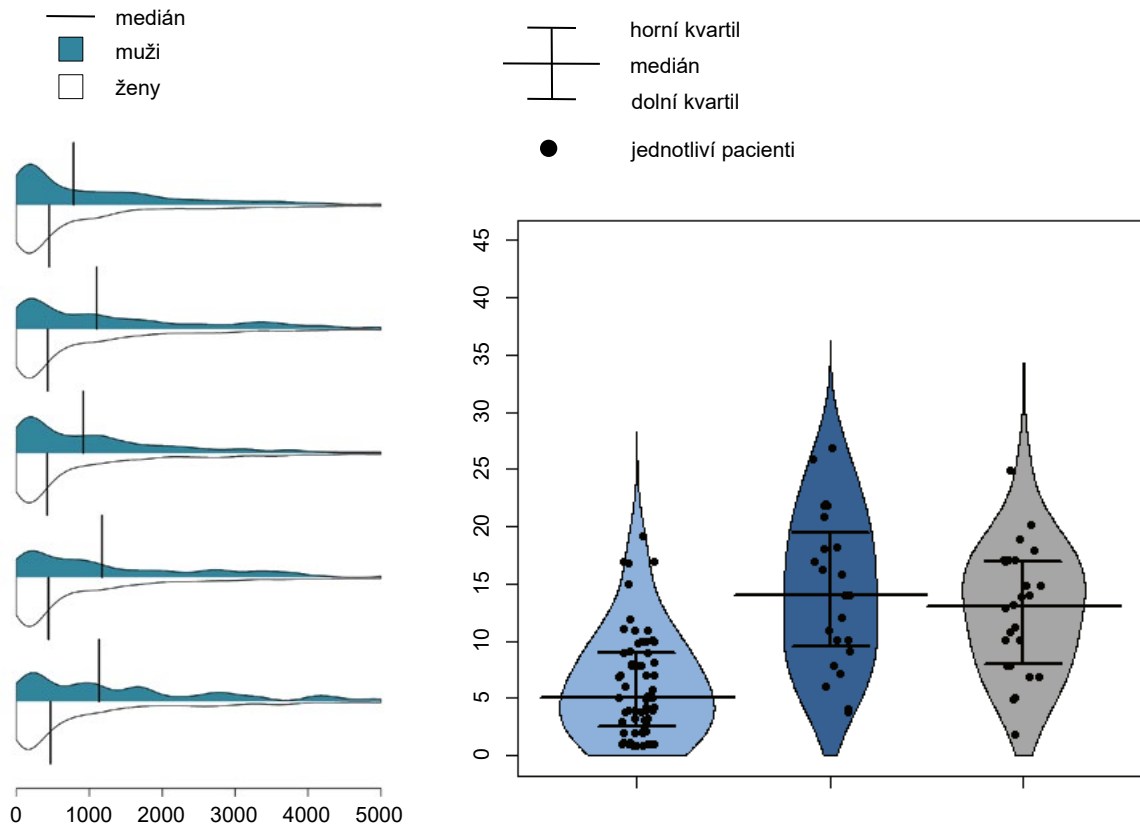
- **Krabicový graf** – obecný typ grafu umožňující zobrazit sadu popisných statistik (nejběžněji 3–5, ale existují i varianty s větším počtem popisných statistik). Příkladem může být průměr doplněný o násobky směrodatné odchylky nebo medián doplněný o interkvartilový rozsah a celkový rozsah dat (Obr. 2.7).
- **Houslový/fazolový graf (violin/bean plot)** – v poslední době je stále populárnějším zobrazením tato kombinace histogramu a krabicového grafu spojující výhody obou – zobrazení kompletního rozložení hodnot histogramu na půdorysu krabicového grafu umožňující i další členění grafu např. podle pohlaví (Obr. 2.8).



Obr. 2.6 Histogram a sloupkový graf



Obr. 2.7 Krabicový graf (box and whisker plot)



Obr. 2.8 Houslový/fazolový graf (violin/bean plot)

2.4 Modelová rozdělení a jejich aplikace ve statistické analýze dat

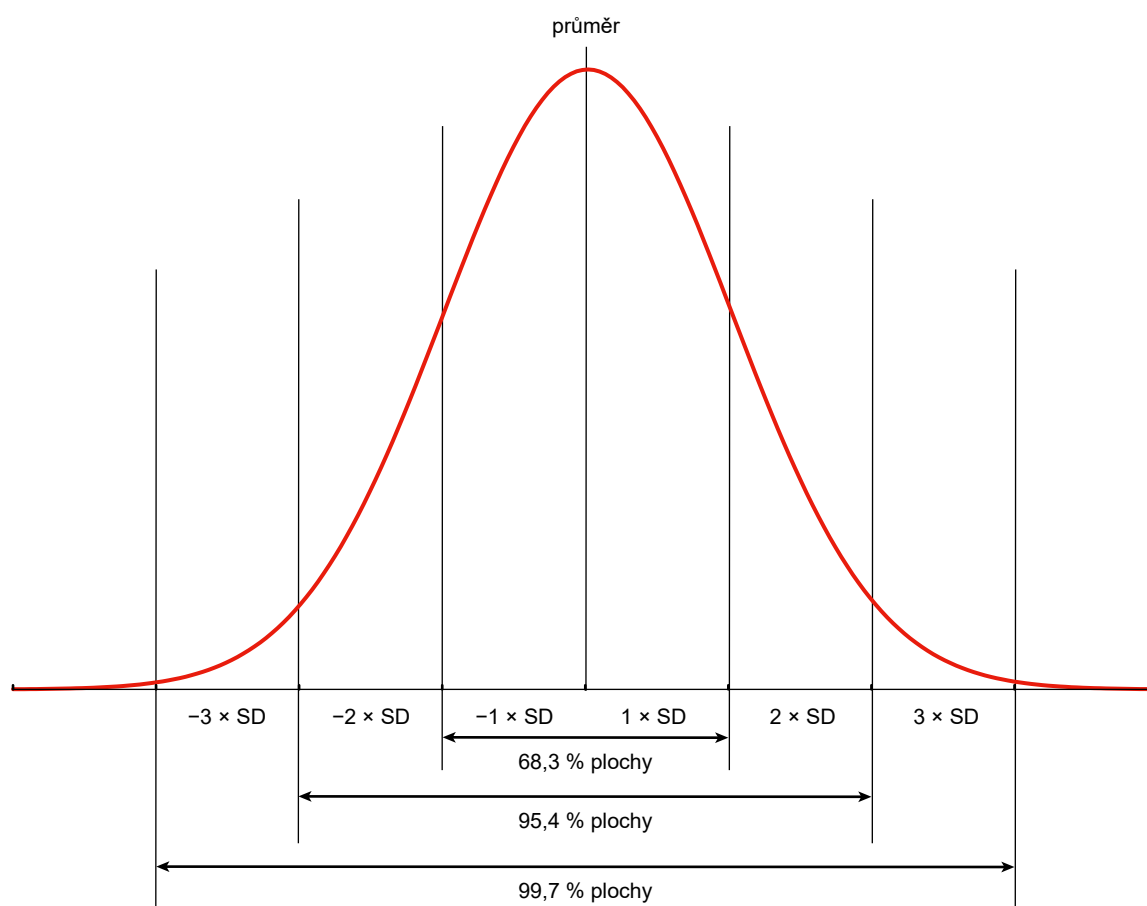
Práce s modelovými rozděleními je základem statistického hodnocení dat. Z praktického pohledu můžeme modelová rozdělení brát jako matematický popis reality, kdy v případě shody reálných dat s matematickým modelem můžeme tento model využít pro zodpovězení

otázek o chování reálných dat (model je na rozdíl od reality popsán jednoznačnou matematickou funkcí a s trochou nadsázky o něm víme „vše“).⁽⁴⁾ Aplikaci modelového rozdělení si představíme na příkladu normálního rozdělení.

2.4.1 Normální rozdělení jako příklad aplikace modelových rozdělení

Normální rozdělení (Gaussova křivka) je jedním z nejběžnějších matematických modelů používaných ve statistické analýze. Důvodem je fakt, že mnoho parametrů biologických a klinických dat (ale i dat z jiných oblastí vědy) nabývá v realitě tohoto rozdělení. Jde o zvonovitou křivku (Obr. 2.9) popisující pravděpodobnost výskytu hodnot znaku vyneseno na ose x , přičemž plocha pod křivkou má hodnotu 1 (modelové rozdělení popisuje všechna nastání jevu, s pravděpodobností 1 některá

z jeho hodnot vždy nastane). Normální rozdělení je popsáno svým průměrem jako ukazatelem středu a rozptylem (směrodatnou odchylkou) jako ukazatelem šířky. Ve statistických textech je možné setkat se se dvěma značeními průměru μ , které označuje skutečný průměr cílové populace (většinou nezjistitelný), a $\bar{x}$, což je průměr výběru dat, a tedy zároveň odhad průměru cílové populace; obdobně pro směrodatnou odchylku se používá σ jako hodnota v cílové populaci a s jako hodnota ve vzorku.



SD – směrodatná odchylka

Obr. 2.9 Normální rozdělení

Vzorec výpočtu je pro průměr

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

a rozptyl výběru

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1},$$

kde x_i jsou jednotlivé naměřené hodnoty a n počet případů ve vzorku; směrodatná odchylka je vypočtena jako druhá odmocnina z rozptylu $s = \sqrt{s^2}$. V případě výpočtu rozptylu cílové populace je vzorec modifikován na

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \mu)^2}{n}.$$

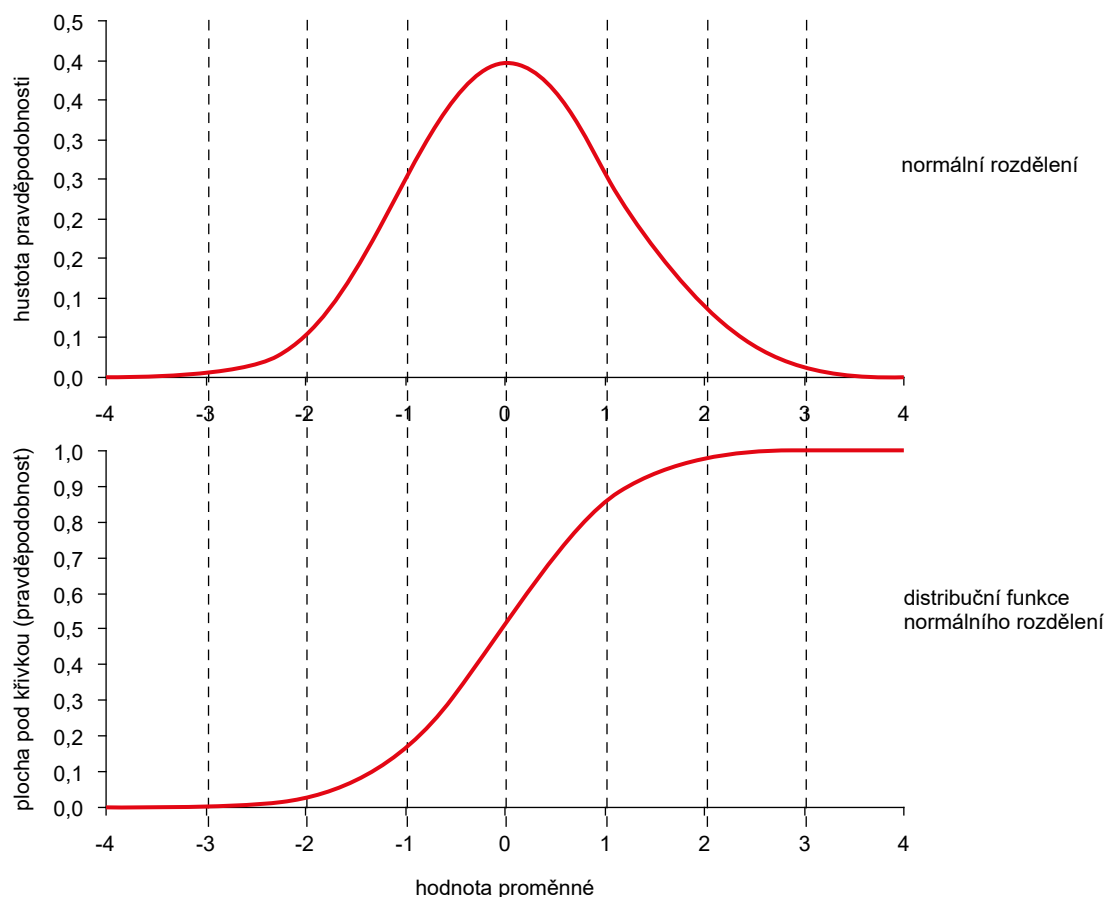
Za předpokladu, že data skutečně odpovídají normálnímu rozdělení, jsou tyto dvě hodnoty (průměr, směrodatná odchylka) zcela dostatečné pro popis celého rozdělení. Tato vlastnost statistických rozdělení (z popisných statistik dokážeme odvodit celé rozdělení) je široce využívána ve výpočtech, kdy do vzorců statistických testů vstupují pouze tyto souhrnné statistiky jako zástupci rozdělení dat. Zároveň jde ale o zdroj mnoha chyb ve statistických výpočtech; pokud reálná data neodpovídají použitému modelovému rozdělení, dochází ke zkreslení výsledků (Obr. 2.1).

S normálním rozdělením se často setkáváme v jeho standardizované formě, tzv. standardizované normální

rozdělení má průměr 0 a směrodatnou odchylku 1; je známé také jako z-skóre používané např. v diagnostice osteoporózy. Každé normální rozdělení je možné převést na jeho standardizovanou formu podle vzorce

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma},$$

kde z je standardizovaná hodnota naměřené hodnoty x a μ a σ jsou průměr a směrodatná odchylka. Význam z-skóre je dvojitý – jednak převádí data na jednotně interpretovatelný rozsah (rozsah z-skóre -2 až +2 pokrývá přibližně 95 % všech hodnot, rozsah -3 až +3 přibližně 99 %, pacienty s hodnotami z-skóre mimo tento rozsah je tak možné považovat za extrémní), jednak jsou standardizované formy modelových rozdělení používány v dalších statistických výpočtech, jako jsou intervaly spolehlivosti a statistické testy. Při tomto použití využíváme zejména možnost určit, s jakou pravděpodobností jsme v našich datech schopni nalézt pacienty vyskytující se nad nějakou hranicí hodnot znaku, popřípadě v nějakém jeho rozsahu (obdobně se postupuje při statistickém testování, jak bude popsáno dále, kdy s pomocí modelových rozložení určíme, s jakou pravděpodobností mohou být pozorované nebo větší rozdíly mezi skupinami pacientů důsledkem pouhé náhody). Pro tento úkol je ke každému modelovému rozdělení definována jeho distribuční funkce popisující vztah mezi hodnotou znaku a plochou (pravděpodobností) modelového rozdělení bez nutnosti tuto plochu při každém výpočtu integrovat (Obr. 2.10).



Obr. 2.10 Normální rozdělení a jeho distribuční funkce

2.4.2 Testování normality dat

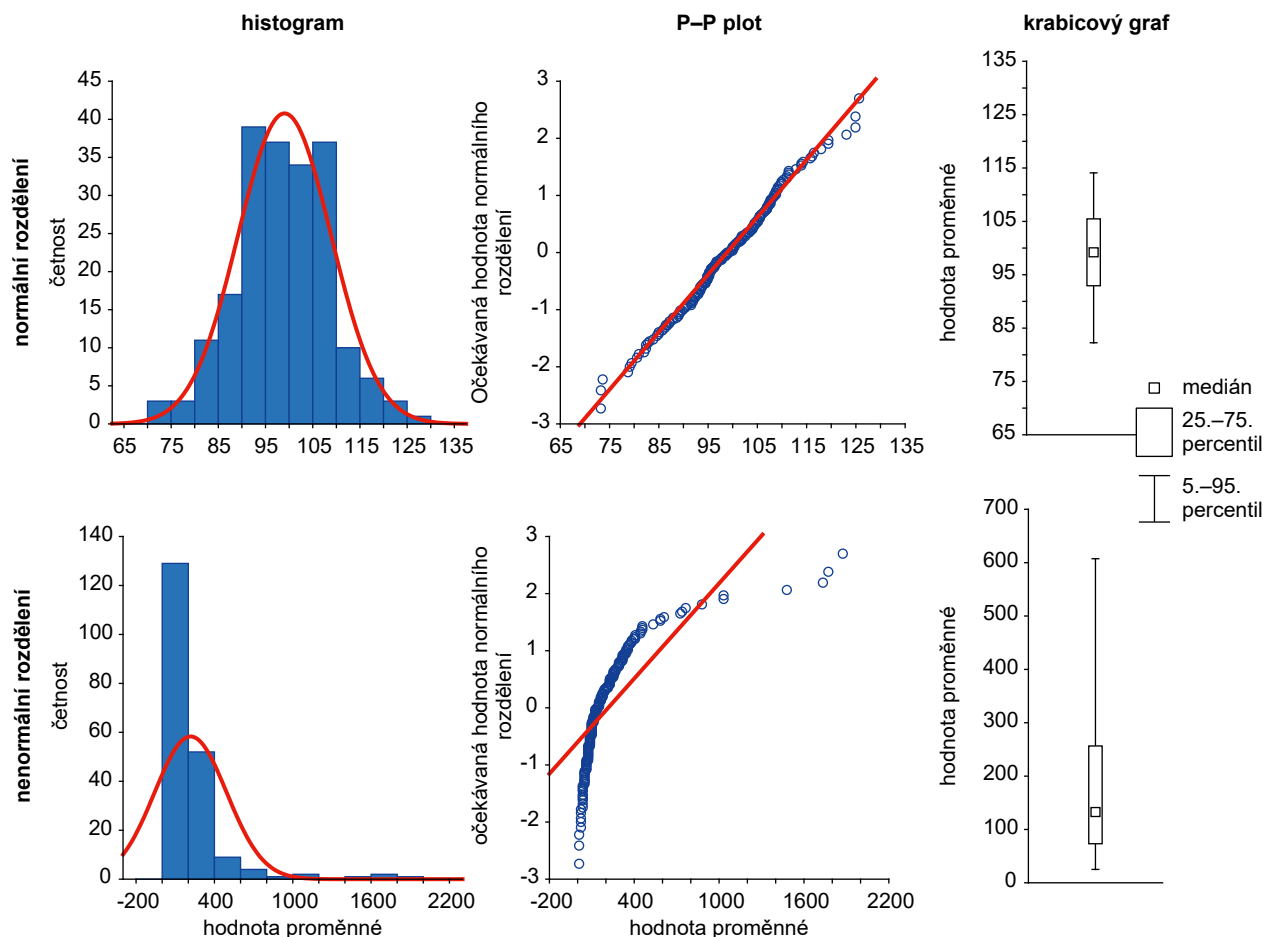
Jak již bylo zmíněno, správná aplikace modelových rozdělení předpokládá shodu reálných dat s modelovým rozdělením; pouze za této situace lze modelové rozdělení použít jako zobecnění reality a korektně odpovědět na položené statistické otázky. Vzhledem k významu normálního rozdělení je tento postup představen na jeho příkladu (tzv. testování normality), ale obdobně funguje i u jiných modelových rozdělení.⁽³⁾

Normalitu dat, tedy shodu rozložení reálně naměřených dat s modelovým normálním rozdělením, můžeme hodnotit buď vizuálně (Obr. 2.11):

- histogram;
- P-P plot / Q-Q plot;
- box and whisker plot;
- nebo pomocí testů normality (v praxi by oba přístupy měly být kombinovány):
- **test dobré shody** – data jsou rozdělena do kategorií (obdobně jako při tvorbě histogramu), tyto intervaly jsou normalizovány (převedeny na normální rozdělení) a podle obecných vzorců normálního rozdělení jsou k nim dopočítány očekávané hodnoty v interva-

lech, pokud by rozložení bylo normální. Pozorované normalizované četnosti jsou poté srovnány s očekávanými četnostmi pomocí χ^2 testu dobré shody. Test dává dobré výsledky, ale je náročný na n , tedy množství dat, aby bylo možné vytvořit dostatečný počet tříd hodnot;

- **Kolmogorovův-Smirnovův test** – je používán často, dokáže dobře najít odlehle hodnoty, ale počítá spíše se symetrií hodnot než přímo s normalitou. Jde o neparametrický test pro srovnání rozdílu dvou rozložení. Je založen na zjištění rozdílu mezi reálným kumulativním rozložením (vzorek) a teoretickým kumulativním rozdělením. Měl by být počítán pouze v případě, že známe průměr a směrodatnou odchylku hypotetického rozdělení. Pokud tyto hodnoty neznáme, měla by být použita jeho modifikace – Lilieforsův test;
- **Shapirův-Wilksův test** – neparametrický test použitelný i při velmi malých n (např. $n = 10$) s dobrou silou testu, zvláště ve srovnání s alternativními typy testů. Je zaměřen na testování symetrie.



Obr. 2.11 Vizuální hodnocení normality

2.4.3 Transformace dat

Nesplněný předpoklad normality (či jiného modelového rozdělení) je možné v některých případech vyřešit transformací dat, která převádí rozložení naměřených dat do požadovaného rozdělení.⁽⁵⁾ Pro korektní použití transformací platí:

- Nezbytná je korektní interpretace transformovaných dat (např. rozdíl o jedna znamená při logaritmické transformaci násobek báze použitého logaritmu).
- Je vhodné vyvarovat se příliš složitých transformací, které ztěžují interpretaci výsledků.
- Po použití transformace by měl být tvar rozložení opět otestován, zda bylo dosaženo požadovaného rozdělení dat.

Nejběžněji používané transformace dat jsou:

- **Logaritmická transformace** $Y = \ln(X)$ je nejběžnější transformací kvantitativních biologických/medicínských dat a používá se u dat s odlehlými hodnotami na horní hranici rozsahu nebo při log-normálním rozdělení dat. Při porovnání průměrů u více souborů dat je pro tuto transformaci indikující situace, kdy se s rostoucím průměrem mění proporcionálně i směrodatná odchylka, a tedy jednotlivé proměnné mají stejný koeficient variance (poměr směrodatné odchylky a průměru), ačkoli mají různý průměr. Za takovéto situace přináší logaritmická transformace nejen zeslabení asymetrie původního rozložení, ale také vyšší homogenitu rozptylu proměnných. Pro transformaci se nejčastěji používá přirozený logaritmus. Pokud jsou v původním souboru dat nulové hodnoty, je vhodné použít operaci $Y = \ln(X + 1)$. Je-li průměr logaritmovaných dat (tedy průměrný logaritmus) zpětně transformován do původních hodnot, výsledkem není aritmetický, ale geometrický průměr původních dat (Obr. 2.12).

- **Odmocninová transformace** je vhodná pro proměnné mající Poissonovo rozdělení, tedy proměnné vyjadřující celkový počet nastání určitého jevu (spíše vzácného) v n nezávisle opakovaných pokusech. Obecněji lze tento typ transformace doporučit v případech normalizace dat typu počtu jedinců (buněk, apod.). Jde o transformaci

$$Y = \sqrt{X}$$

nebo

$$Y = \sqrt{X+1}$$

nebo

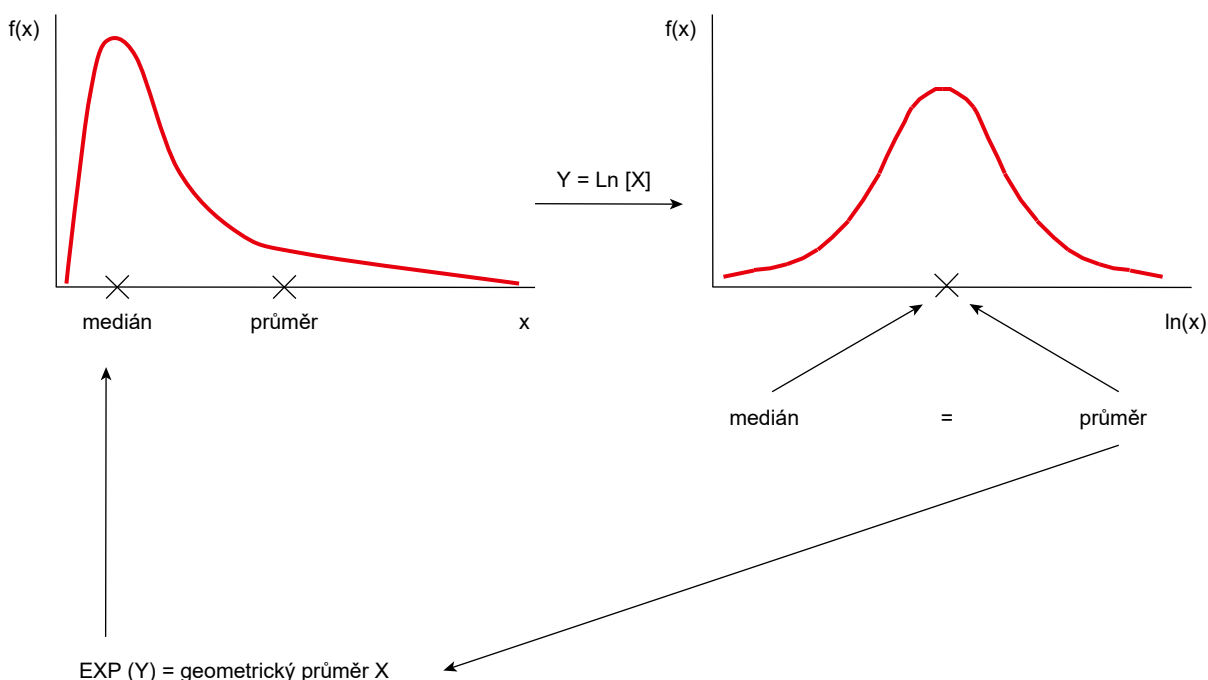
$$Y = \sqrt{X} + \sqrt{X+1}.$$

Transformace s přičtenou hodnotou 1 jsou efektivní, pokud X nabývá velmi malých nebo nulových hodnot. Situace indikující vhodnost odmocninové transformace je také proporcionalita výběrového rozptylu a průměru.

- **Arcsin transformace** neboli úhlová transformace je velmi vhodná pro data typu podílů výskytu určitého jevu (znaku) mezi n hodnocenými jedinci, tedy pro data mající binomické rozdělení. Pokud se určitý znak vyskytuje r -krát mezi n možnostmi (jedinci, opakováními), pak lze vyjádřit relativní četnost jeho výskytu jako

$$p = \frac{r}{n} \quad \text{s variabilitou} \quad \frac{p(1-p)}{n}.$$

Arcsin transformace odstraní ze souborů dat podíly blízké 0 nebo 1, a tak efektivně sníží variabilitu odhadů středu. Transformace však není schopná odstranit variabilitu vyvolanou rozdílným počtem opakování v jednotlivých variantách – v takovém



Obr. 2.12 Logaritmická transformace

případě lze doporučit provedení vážených transformací dat. Velmi častou formou této transformace je

$$Y = \arcsin \sqrt{p},$$

tedy transformace podílů do hodnot, jejichž sinus je roven druhé odmocnině původních hodnot. Pokud celkový počet jedinců (opakování), mezi kterými je výskyt znaku monitorován, je $n < 50$, pak lze doporučit velmi efektivní empirická opatření pro transformaci podílů blízkých 0 nebo 1. Pro tento případ lze nahrazovat nulové podíly hodnotou

$$\frac{1}{4n}$$

a 100% podíly hodnotou

$$\frac{n-1}{4n}.$$

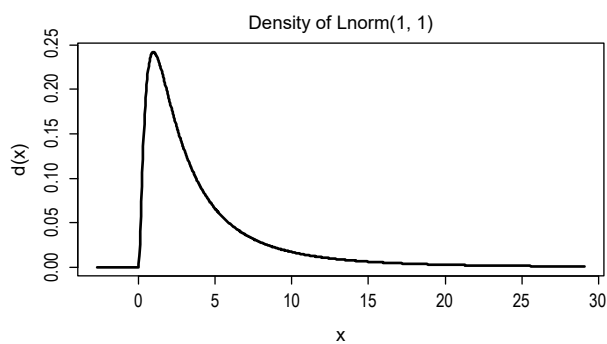
Pokud se mezi hodnotami vyskytuje větší množství krajních hodnot (menší než 0,2 a větší než 0,8), lze doporučit následující transformaci

$$Y = \frac{1}{2} \left[\arcsin \sqrt{\frac{x}{n+1}} + \arcsin \sqrt{\frac{x+1}{n+1}} \right].$$

2.4.4 Přehled základních modelových rozdělení v analýze klinických dat

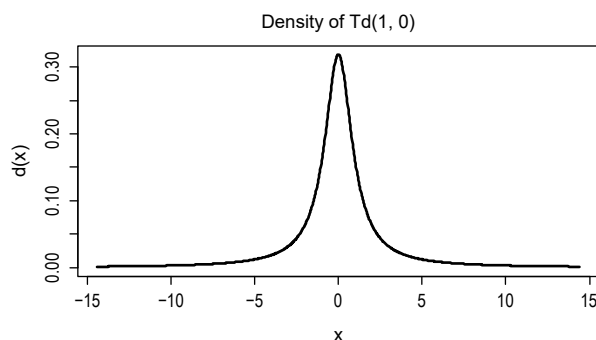
V přehledu níže jsou popsána nejběžnější statistická rozdělení používaná v analýze klinických dat:

- **Normální rozdělení** – symetrická funkce popisující intervalovou hustotu četnosti; nejpravděpodobnější jsou průměrné hodnoty znaku v populaci. Je popsáno průměrem a rozptylem (směrodatnou odchylkou) (Obr. 2.9).
- **Lognormální rozdělení** – funkce intervalové hustoty četnosti, která po logaritmické transformaci nabude tvaru normálního rozložení. Je popsáno geometrickým průměrem a rozptylem (směrodatnou odchylkou) (Obr. 2.13).
- **Studentovo rozdělení** – obdoba normálního rozdělení pro malé výběry. Pro větší soubory ($n > 100$) se

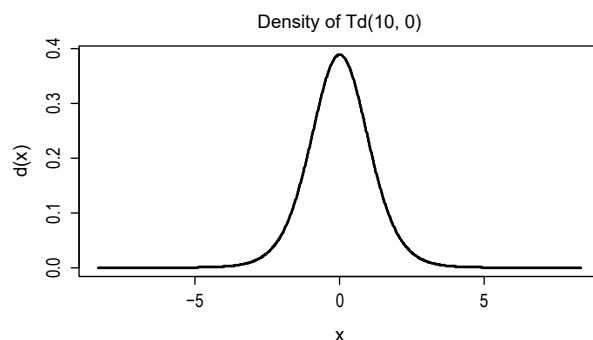


Obr. 2.13 Lognormální rozdělení

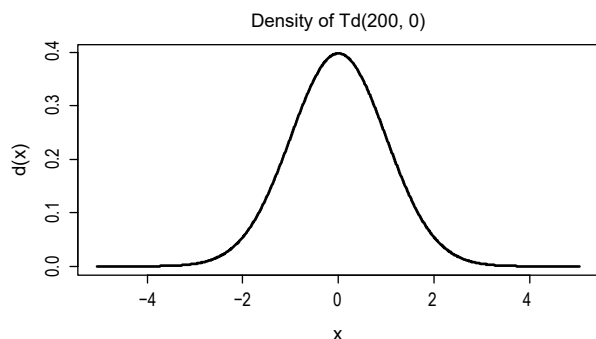
Studentovo rozdělení při 1 stupni volnosti (N = 2)



Studentovo rozdělení při 10 stupních volnosti (N = 11)

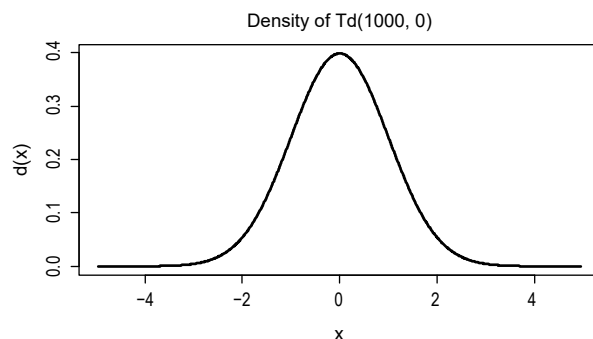


Studentovo rozdělení při 100 stupních volnosti (N = 101)



Studentovo rozdělení při 1 000 stupních volnosti (N = 1 001)

Při této velikosti vzorku odpovídá rozdělení normálnímu



Obr. 2.14 Studentovo rozdělení

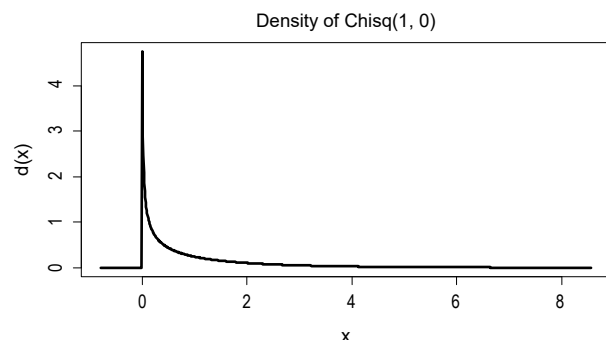
limitně blíží k normálnímu rozdělení. Je popsáno průměrem, rozptylem a stupni volnosti (odvozeny od počtu hodnot ve výběru) (Obr. 2.14).

- **Pearsonovo rozdělení (chí-kvadrát rozdělení)** – slouží především k porovnání četností jevů ve dvou a více kategoriích. Používá se k modelování rozlo-

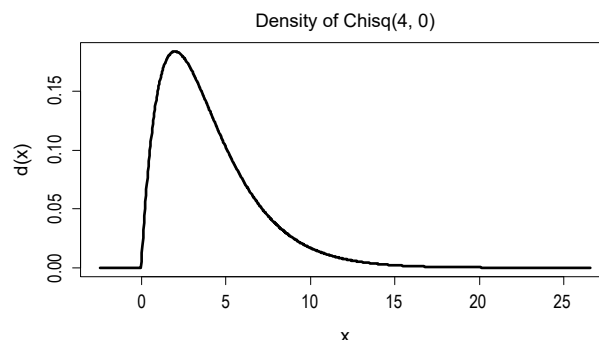
žení odhadu rozptylu normálně rozložených dat, je popsáno stupni volnosti (Obr. 2.15).

- **Fisherovo-Snedecorovo rozdělení** – používá se pro testování hypotéz o poměru dvou rozptylů – F test pro porovnání dvou výběrových rozptylů, ANOVA atd., je popsáno dvěma stupni volnosti (Obr. 2.16).

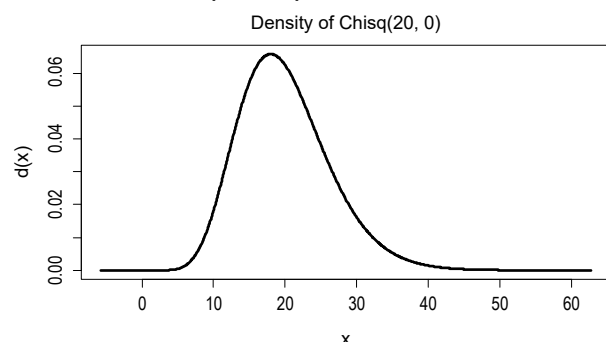
Pearsonovo rozdělení při 1 stupni volnosti



Pearsonovo rozdělení při 4 stupních volnosti

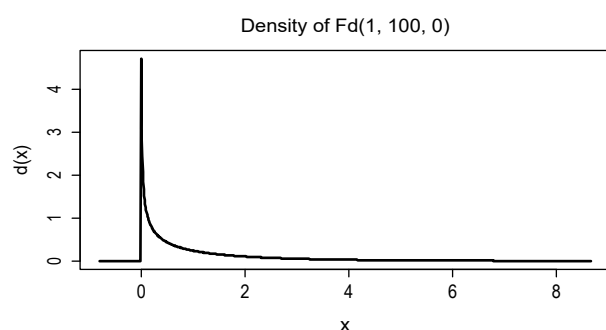


Pearsonovo rozdělení při 20 stupních volnosti

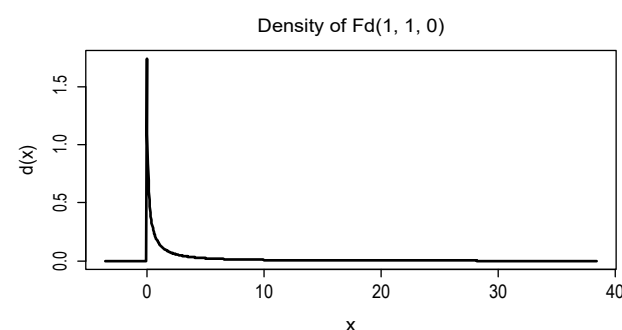


Obr. 2.15 Pearsonovo (chí-kvadrát) rozdělení

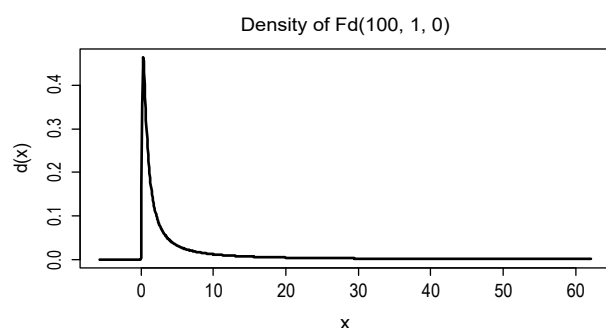
F rozdělení při 1 a 100 stupních volnosti



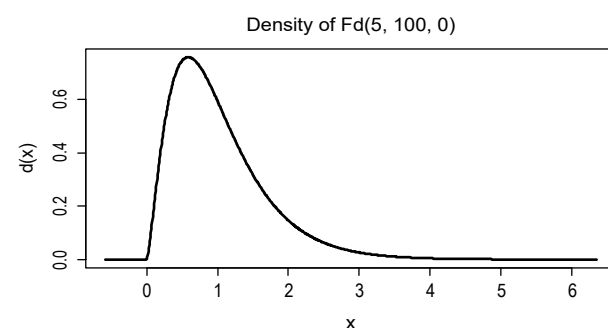
F rozdělení při 1 a 1 stupních volnosti



F rozdělení při 100 a 1 stupních volnosti



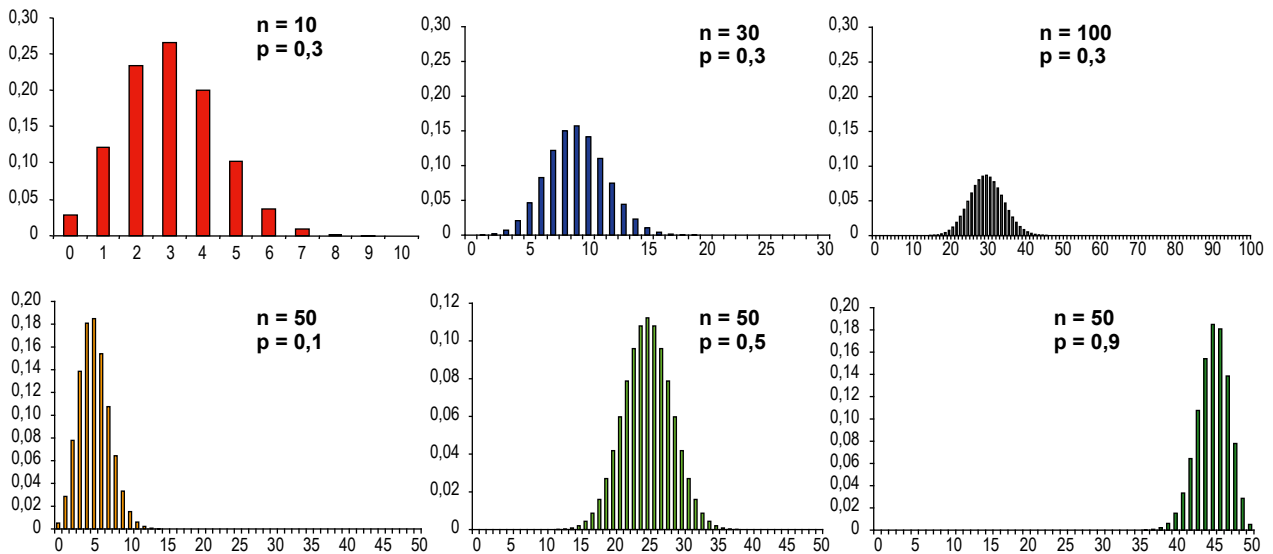
F rozdělení při 5 a 100 stupních volnosti



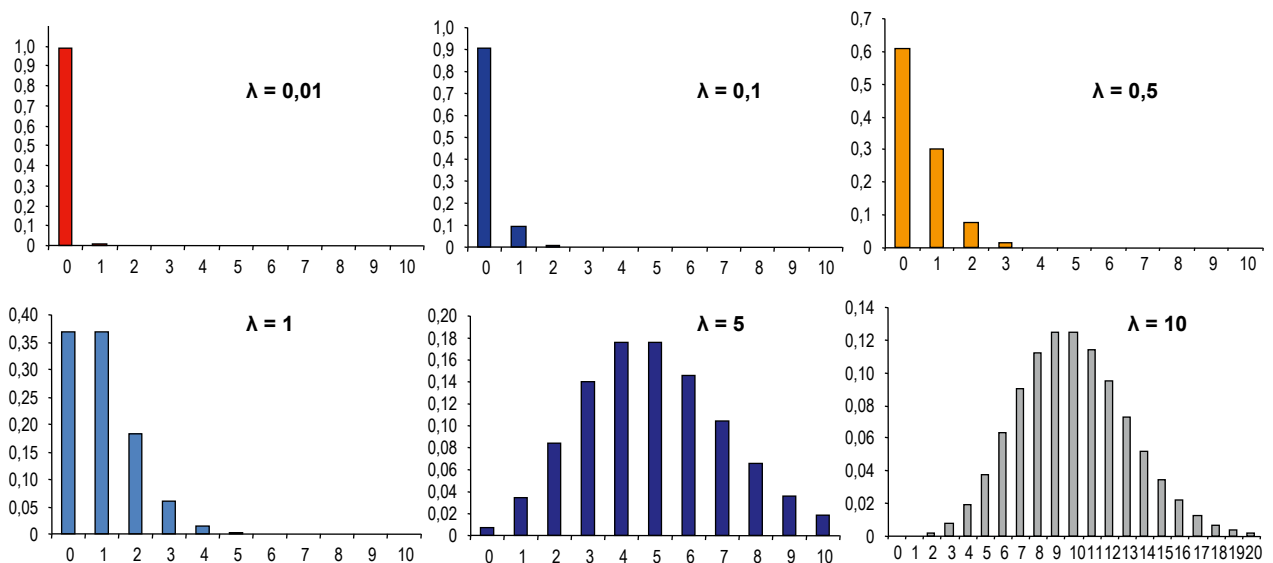
Obr. 2.16 Fisherovo-Snedecorovo rozdělení

- **Binomické rozdělení** – popisuje výskyt binárních jevů (zemřel/nezemřel apod.), je charakterizováno pravděpodobností výskytu jevu (procento pacientů s jevem) a velikostí výběru (Obr. 2.17).
- **Poissonovo rozdělení** – popisuje počet výskytů jevu na experimentální jednotku (počet srdečních

arytmií za jednotku času, počet nových případů onemocnění na 100 000 obyvatel atd.), je charakterizováno průměrným počtem nastání jevu na experimentální jednotku (Obr. 2.18).



Obr. 2.17 Binomické rozdělení pro různé pravděpodobnosti výskytu a velikost vzorku



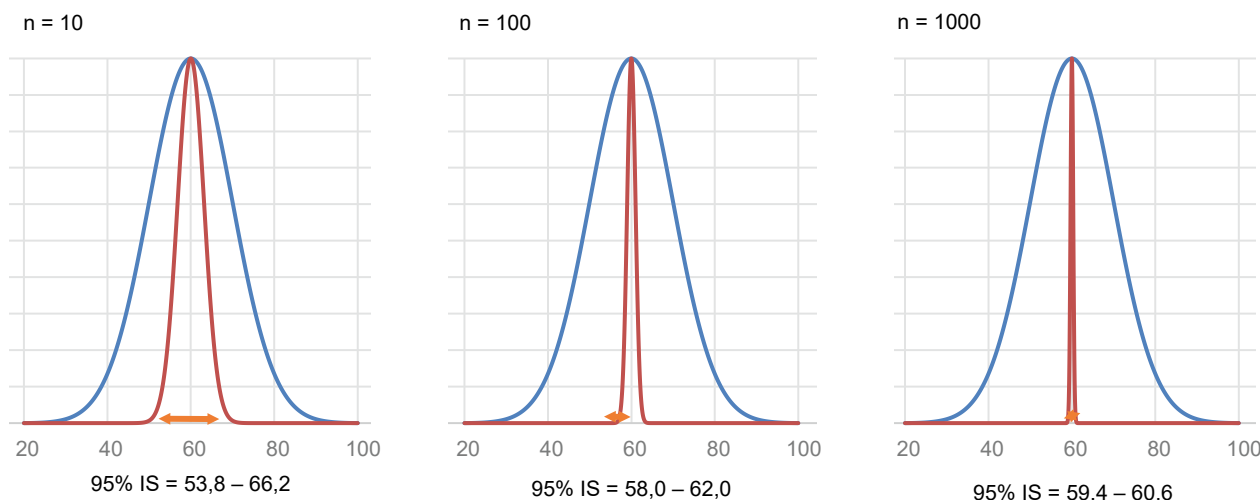
Obr. 2.18 Poissonovo rozdělení pro různé průměrné výskyt jevu na experimentální jednotku

2.5 Intervaly spolehlivosti

S konceptem intervalu spolehlivosti se setkáváme na přič statistickým zpracováním dat; zjednodušeně řečeno lze říci, že každá popisná statistika může být doplněna intervalem spolehlivosti.⁽³⁾ Interval spolehlivosti souvisí s popisnou statistikou výběrů, kdy výpočtem popisné statistiky výběru provádíme tzv. bodový odhad popisné statistiky příslušné cílové populace. Jako každý odhad je i tento zatížen určitou spolehlivostí, kterou

můžeme kvantifikovat pomocí intervalů spolehlivosti (tzv. intervalový odhad). Šířka intervalu spolehlivosti je ovlivněna velikostí vzorku (čím vyšší velikost vzorku, tím užší interval spolehlivosti, a tedy i spolehlivější odhad), variabilitou dat (čím vyšší variabilita dat, tím širší interval spolehlivosti) a požadovanou spolehlivostí (obvykle se používá 95% interval spolehlivosti) (Obr. 2.19). Výpočet intervalu spolehlivosti si

Průměrná délka v populaci = 60. směrodatná odchylka = 10



Obr. 2.19 Interval spolehlivosti při různých velikostech vzorku

ukážeme na příkladu intervalu spolehlivosti pro odhad průměru.

Máme soubor 100 pacientů s průměrnou hodnotou systolického krevního tlaku 120 a směrodatnou odchylkou 10 a chceme určit 95% interval spolehlivosti pro odhad průměrného krevního tlaku. Obecný vzorec pro výpočet intervalu spolehlivosti je definován jako:

bodový odhad $\pm$ kvantil modelového rozdělení ·
střední chyba odhadu,

kde kvantil modelového rozdělení určuje šířku intervalu (k různým odhadům přísluší různé modelové rozdělení, v případě průměru využijeme normální nebo Studentovo rozdělení) a střední chyba odhadu definuje jeho spolehlivost, v případě odhadu průměru je definována jako

$$\frac{s}{\sqrt{n}},$$

kde s je směrodatná odchylka dat a n velikost vzorku.
V našem konkrétním případě vypočteme

$$\bar{x} + t_{1-\frac{\alpha}{2}}^{n-1} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} = 120 \pm t_{0,975}^{99} \cdot \frac{10}{\sqrt{100}} = 120 \pm 1,98,$$

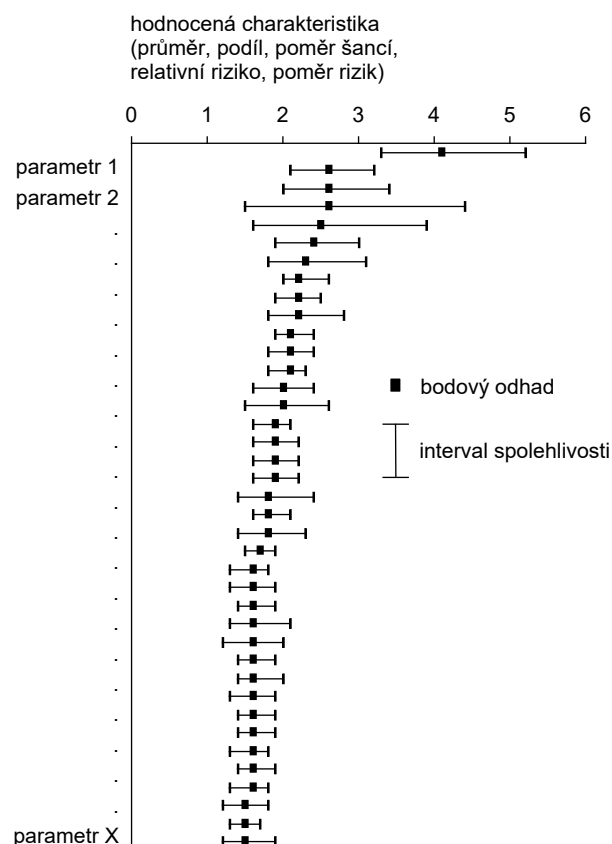
95% interval spolehlivosti pro odhad průměru 120 je tak (118,02; 121,98).

Samostatnou otázkou je interpretace intervalů spolehlivosti. Často se setkáváme s názorem, že interval spolehlivosti ohraničuje rozsah hodnot, v němž se nachází skutečná hodnota popisné statistiky pro cílovou populaci; tato interpretace je ale chybná, protože skutečnou hodnotu popisné statistiky v cílové populaci nejsme z jejího výběru schopni zjistit. Správná interpretace intervalů spolehlivosti souvisí s opakovatelností a důvěryhodností analyzované studie; 95% interval spolehlivosti ohraničuje rozsah, do něhož bychom se s 95% pravděpodobností měli strefit s odhadem popisné statistiky při opakování studie za shodných podmínek.

K interpretaci intervalů spolehlivosti je ještě třeba uvést, že interval spolehlivosti počítá pouze s variabilitou danou náhodným výběrem, nepočítá se zdroji systematického zkreslení, jako např. i) měření krevního tlaku může být systematicky zkresleno starým měřidlem („technical bias“), ii) měření krevního tlaku

může být systematicky zkresleno tím, že se do studie přihlásí pouze určitá skupina osob („selection bias“).

Jak již bylo řečeno na začátku kapitoly, interval spolehlivosti je možné počítat pro libovolnou popisnou statistiku a často se s ním kromě průměrů můžeme setkat v popisu relativních rizik, poměrů šancí a poměrů rizik; poslední jmenované jsou pak často vizualizovány pomocí tzv. forest plotů (jde o variantu krabicového grafu) poskytujících sumární pohled na výsledky analýzy faktorů ovlivňujících přežití nebo jiné binární endpointy hodnocení pacientů (Obr. 2.20).



Obr. 2.20 Forest plot jako nástroj zobrazení intervalů spolehlivosti pro bodové odhady

2.6 Statistické testování

Obecný princip výpočtu statistických testů má následující kroky⁽⁴⁾:

- stanovení nulové a alternativní hypotézy;
- výběr vhodného typu testu;
- výpočet testové statistiky;
- srovnání vypočtené testové statistiky s kritickým oborem jejího modelového rozdělení;
- vyslovení závěru o zamítnutí nebo nezamítnutí nulové hypotézy.

Nulová a alternativní hypotéza je stanovena ještě před začátkem testování a vychází z položené klinické hypotézy ve studii. Mějme studii zabývající se rozdílem v dosaženém krevním tlaku u dvou skupin pacientů léčených různými léky, klinickou hypotézou je vztah mezi léčbou a krevním tlakem. Pro hypotézu statistického testu je nicméně nezbytné být specifitější a navázat hypotézu na konkrétní popisnou statistiku souboru, kterou pro účely našeho příkladu bude průměrná hodnota krevního tlaku ve skupině pacientů (další možností by byl medián, shoda rozložení, podíl pacientů s krevním tlakem nad nějakou hranicí atd.). Nulová hypotéza je shoda průměrných hodnot krevního tlaku $H_0: \bar{x}_1 = \bar{x}_2$, alternativní hypotéza $H_A: \bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$ nebo $H_A: \bar{x}_1 < \bar{x}_2$ nebo $H_A: \bar{x}_1 > \bar{x}_2$. Z interpretačního hlediska říká nulová hypotéza, že rozdíl mezi oběma průměry je nulový nebo tak malý, že jej můžeme považovat za náhodný (analogickým způsobem vyjádření významu nulové hypotézy je nezávislost průměrného krevního tlaku a léčby). Určení hranice, kdy rozdíl považujeme za náhodný, je hlavním principem následného výpočtu statistického testu. Při něm je nejprve spočtena testová statistika, pro niž platí, že její hodnota stoupá s velikostí testovaného rozdílu, velikostí vzorku, a naopak klesá s variabilitou dat – v podstatě jde o velikost testovaného rozdílu váženou na velikost vzorku a variabilitu dat. Její rozdělení popisuje možné náhodné rozdíly mezi srovnávanými statistikami (zde průměrné krevní tlaky) a vypočtená hodnota je srovnána s tímto rozdělením. Plocha pod křivkou modelového rozdělení testové statistiky obsahující extrémnější hodnoty, než je vypočtená hodnota daného testu, odpovídá pravděpodobnosti, s jakou pozorovaný rozdíl nastane pouhou náhodou; tato pravděpodobnost odpovídá p , které získáváme ze statistických testů. Platí tak, že čím větší hodnoty testová statistika nabývá, tím je vyšší i statistická významnost testu, protože je nižší pravděpodobnost, že zjištěný rozdíl vznikl pouhou náhodou. Pro vlastní rozhodnutí o zamítnutí nulové hypotézy takto získanou hodnotu p srovnáme s kritickou hranicí, obvykle se používá $p = 0,05$ nebo $0,01$; pokud je p testu menší než tato hranice, zamítáme na dané hladině významnosti nulovou hypotézu. Z hlediska interpretace je dále důležité si uvědomit, že nezamítnutí nulové hypotézy neznamená její potvrzení; statistické testování je možné si představit jako analogii se soudním procesem – pokud je nalezen důkaz viny, je obviněný odsouzen (zamítnuta nulová hypotéza), pokud ale nejsou důkazy dostatečné, je osvobozen (nezamítáme nulovou hypotézu), což nemusí znamenat nevinu, ale pouze nedostatek důkazů.

I když koncept testové statistiky a jejího převodu na p je obecným principem statistických testů, konkrétní vzorec výpočtu testové statistiky souvisí s vybraným statistickým testem na základě:

- typu dat (spojitá, binární, kategoriální);
- položené nulové hypotézy (srovnání středních hodnot, rozptylů atd.);
- možnosti splnění předpokladů testu (např. normalita a homogenita rozptylu u t -testu).

Výpočet statistického testu budeme demonstrovat na příkladu jednovýběrového t -testu, který se používá pro srovnání průměru jednoho výběru pacientů a referenční hodnoty. Máme soubor 50 pacientů s průměrným BMI 25 a směrodatnou odchylkou 2 a chceme zjistit, zda se tato průměrná hodnota statisticky významně liší od očekávané průměrné hodnoty BMI 24. Vzorec jednovýběrového t -testu je

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{s} \sqrt{n},$$

kdy $\bar{x}$ je průměr výběru pacientů, μ je srovnávaná referenční hodnota, s směrodatná odchylka a n počet pacientů ve vzorku. Po dosazení do vzorce získáme

$$t = \frac{25 - 24}{2} \sqrt{25} = \frac{1}{2} 5 = 2,5.$$

Modelovým rozdělením t -testu, které z hlediska interpretace popisuje pravděpodobnost výskytu náhodných rozdílů mezi $\bar{x}$ a μ je Studentovo (t) rozdělení, v němž nyní hledáme hodnotu, která odpovídá rozdílu extrémnějšímu, než je 95 % hodnot tohoto rozdělení. Touto kritickou hodnotou pro dané stupně volnosti (v) a hladinu statistické významnosti 0,05 je

$$t_{0,975}^{v=n-1} = t_{0,975}^{24} = 2,064.$$

Protože hodnota získaná v testu je vyšší než tato kritická hodnota, zamítáme nulovou hypotézu na hladině významnosti 0,05, přesná hodnota statistické významnosti je $p = 0,020$. Interpretačně tato p hodnota říká, jaká je pravděpodobnost, že pozorovaný rozdíl $\bar{x}$ a μ je důsledkem pouhé náhody. Zároveň jde ale o pravděpodobnost, že jsme zamítnutím nulové hypotézy udělali chybu a nulová hypotéza ve skutečnosti platí a rozdíl $\bar{x}$ a μ je důsledkem pouhé náhody.

Tímto se dostáváme k otázce chyb statistického testování. Jak je zobrazeno v **tabulce 2.1**, mohou nastat čtyři kombinace mezi reálnou platností hypotézy (kterou ale neznáme) a výsledkem testu. Pokud zamítneme platnou nulovou hypotézu, dopouštíme se chyby I. druhu, její pravděpodobnost odpovídá p , které získáváme

Tab. 2.1 Chyby testování hypotéz

Skutečnost	Závěr statistického testu	
	H_0 nezamítáme	H_0 zamítáme
H_0 platí	Správné nezamítnutí platné nulové hypotézy	Chyba I. druhu (α)
H_0 neplatí	Chyba II. druhu (β)	Správné zamítnutí neplatné nulové hypotézy (síla testu)

jako výsledek statistických testů, a běžně používanou hranici statistické významnosti 0,05 můžeme chápat jako maximální akceptovatelnou chybu I. druhu (α) při zamítnutí nulové hypotézy. Situace, kdy naopak nulová hypotéza ve skutečnosti neplatí, ale my ji zároveň nezamítáme, se nazývá chyba II. druhu (β), častěji se setkáváme v publikacích s $1-\beta$ čili takzvanou silou testu, což je pravděpodobnost, že poznáme neplatnou

nulovou hypotézu. Na rozdíl od α nezískáme β nebo sílu testu jednoduše jako výsledek statistického testu, její hodnota závisí na velikosti vzorku, typu použitého testu a velikosti rozdílu; v praxi kontrolujeme požadovanou velikost síly testu (obvykle se používá 0,8 nebo 0,9) v průběhu designu studie, kdy pro hledaný klinicky významný rozdíl a sílu testu dopočítáme požadovanou velikost vzorku ve studii.

2.6.1 Pojmy statistických testů

Pro korektní výběr statistických testů je nezbytné pochopit řadu pojmů, které s ním asociují:⁽²⁾

Parametrické a neparametrické testy

- **Parametrické testy** mají předpoklady o rozložení vstupních dat (např. normalita dat u t-testu), v případě nedodržení těchto předpokladů klesá jejich síla testu a mohou dávat zavádějící výsledky. Naopak při dodržení všech předpokladů jde o testy s největší silou testu a výpovědní hodnotou.
- **Neparametrické testy** nemají žádné nebo jen minimální předpoklady o rozložení dat a je možné je počítat za všech okolností (asymetrické rozložení, přítomnost odlehklých hodnot atd.), často se tak používají jako screeningové testy umožňující rychlou identifikaci proměnných s potenciálně zajímavými rozdíly. Obecným principem výpočtu je převod primárních dat na pořadí, což na jednu stranu odstraní vliv přítomnosti odlehklých hodnot nebo asymetrie dat, na druhou stranu ale vede ke ztrátě části informace. Oproti parametrickým testům za ideálních podmínek mají nižší sílu testu (Obr. 2.21).

Párové a nepárové testy

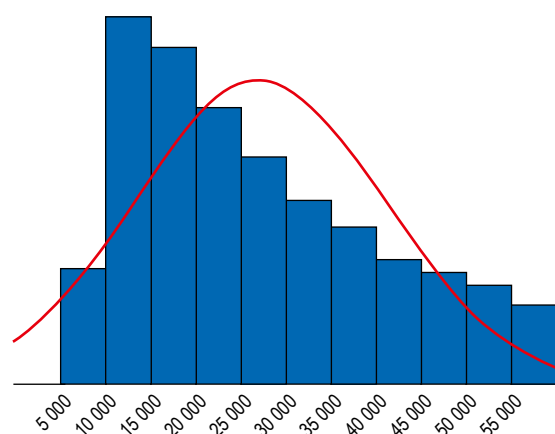
- **Nepárové testy** srovnávají dvě nebo více skupin různých subjektů hodnocení (typickým příkladem pro aplikaci je dvouramenná studie srovnávající účinek léčby oproti placebu).
- **Párové testy** – pro každý subjekt studie jsou provedena dvě nebo více měření, v testu se poté pracuje s rozdílem mezi těmito měřeními (typickým příkladem jsou cross-over studie, kdy je u stejného pacienta měřena odpověď postupně na dva různé léčebné přípravky).

Jednovýběrové a vícevýběrové testy

- **Jednovýběrové testy** srovnávají jeden výběr pacientů, který do výpočtu vstupuje se svojí střední hodnotou, variabilitou a velikostí vzorku proti dané referenční hodnotě (údaj z populační studie, očekávaná střední hodnota apod.), tato referenční hodnota je ze statistického hlediska brána jako skutečná hodnota testované statistiky v cílové populaci.
- **Dvouvýběrové testy** srovnávají dva výběry pacientů proti sobě (typickým příkladem jsou dvouramenné klinické studie), přičemž každý výběr je zastoupen svojí střední hodnotou, variabilitou a velikostí vzorku. Obdobně probíhá testování také při více než dvou výběrech.

Parametrické testy

- Reálná data neodpovídají modelovému rozdělení



Neparametrické testy

- Vlivem převodu dat na pořadí ztrácíme část informace

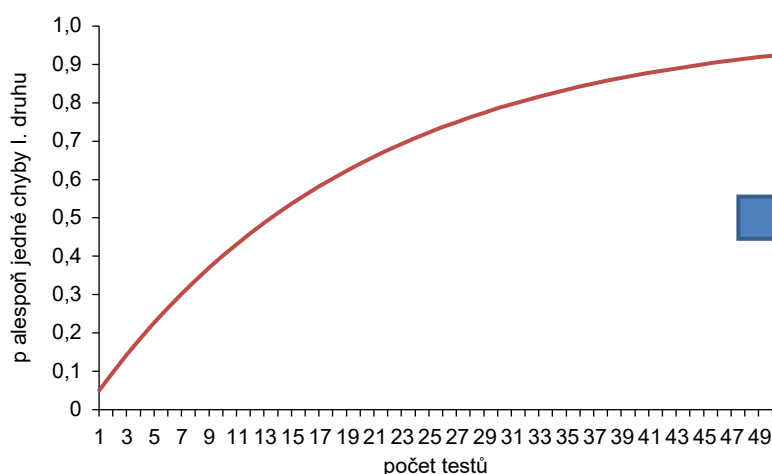


Po převodu na pořadí o tuto informaci přicházíme

Obr. 2.21 Problémy parametrických a neparametrických testů

Jednostranné a oboustranné hypotézy

- **Jednostranná hypotéza** může mít nulovou hypotézu definovanou jako $\mu_1 \leq \mu_2$ nebo $\mu_1 \geq \mu_2$ (k nim příslušné alternativní hypotézy pak $\mu_1 > \mu_2$ nebo $\mu_1 < \mu_2$). Jednostranné hypotézy by měly být používány pouze v případech, kdy jejich použití bylo plánováno ještě před začátkem studie a je z praktického hlediska zdůvodnitelné; důvodem je fakt, že výběrem jedné z možných nulových hypotéz je do určité míry možné ovlivnit výsledek testu; dodatečný výběr jednostranné hypotézy až po proběhnutí studie tak může být považován za nekorektní postup.
- **Oboustranná hypotéza** má nulovou hypotézu definovanou jako $\mu_1 = \mu_2$, alternativní hypotézu pak $\mu_1 \neq \mu_2$. Takto postavená nulová a alternativní hypotéza je používána nejběžněji, protože neumožňuje na rozdíl od jednostranných hypotéz ovlivnit výběrem nulové hypotézy výsledek testu.



Řešením jsou různé procedury korigující hodnotu p (např. Bonferroniho korekce, FWR, FDR procedury apod.)

Obr. 2.22 Problém mnohonásobného testování hypotéz

2.6.2 Přehled běžně používaných testů a metod

Výběr vhodného statistického testu pro naše data probíhá v několika krocích:

- Provádíme testování jednoho, nebo více výběrů?
- Jaké typy dat vstupují do testování (spojitá, kategoriální)?
- Jsou splněny předpoklady parametrického testu pro danou úlohu?

Stručný popis základních statistických testů následuje níže, obecné schéma výběru testu je na **obrázku 2.23**:⁽³⁾

t-test je základní typ parametrického testu pro srovnání průměrů spojitých proměnných mezi výběry pacientů, běžně se setkáváme s následujícími typy t-testu:

- **Jednovýběrový t-test** srovnává průměrnou hodnotu proměnné ve výběru pacientů proti referenční hodnotě (teoretický průměr cílové populace); jeho předpokladem je normalita testované proměnné ve výběru pacientů.
- **Dvouvýběrový nepárový t-test** srovnává průměry ve dvou výběrech pacientů; jeho předpokladem je normalita dat a homogenita rozptylu v obou výběrech.

Problém mnohonásobného testování

Problém mnohonásobného testování nastává při výpočtu většího počtu testů na stejných datech (testování více skupin pacientů stylem každý s každým, analýza dat polymorfismů, analýza dat mikročipů apod.), kdy každý jednotlivý test má svoji hladinu chyby I. druhu $\alpha = 0,05$ a mnohonásobným testováním stoupá pravděpodobnost, že alespoň u jednoho testu dojde k chybnému zamítnutí nulové hypotézy (tedy k chybě I. druhu), viz **obrázek 2.22**. Řešením jsou procedury korigující hodnotu p (zprísňující kritérium pro zamítnutí nulové hypotézy), nejznámější a nejjednodušší z nich je Bonferroniho korekce, která násobí výsledné p statistického testu počtem provedených testů; ve složitějších případech s větším počtem testů je potom k dispozici celá řada statistických procedur pro korekci problému mnohonásobného testování.

- **Dvouvýběrový párový t-test** je určen pro testování statistické významnosti průměrné změny v párových datech oproti referenční hodnotě (typicky oproti hodnotě 0); vzhledem k tomu, že vychází z rozdílu mezi párovými daty, je jeho předpokladem normalita těchto rozdílů (v podstatě jde o jednovýběrový t-test na rozdílech párových dat).

ANOVA (analýza rozptylu) je v základní formě obdobou t-testu pro více než dva výběry pacientů; předpokladem je normalita dat a homogenita rozptylu ve všech výběrech. V případě, že výsledkem testu je zamítnutí nulové hypotézy, interpretuje se jako existence statisticky významného rozdílu kdekoliiv mezi hodnocenými výběry. Pro přesnou identifikaci, které z výběrů se od sebe statisticky významně liší, následuje po vlastní ANOVA výpočet tzv. post-hoc testů, které počítají statistické významnosti rozdílů mezi jednotlivými výběry a zohledňují přitom tzv. problém mnohonásobného testování.

Mannův-Whitneyův U test je neparametrickou alternativou k dvouvýběrovému nepárovému t-testu. Při interpretaci výsledku je třeba si uvědomit, že jeho nulová



Obr. 2.23 Základní rozhodování o výběru statistických testů

hypotéza se netýká rozdílu středních hodnot (jako u t-testu), ale překryvu rozložení dat mezi srovnávanými výběry.

Mediánový test je další neparametrickou alternativou k dvouvýběrovému nepárovému t-testu (nebo k ANOVA) a hodnotí symetrii dat v jednotlivých výběrech kolem celkového mediánu souboru.

Kruskalův-Wallisův test je neparametrickou alternativou k ANOVA, principiálně jde o rozšíření Mannova-Whitneyova testu pro více než dva výběry.

Wilcoxonův párový test je alternativou k dvouvýběrovému párovému t-testu. Nulovou hypotézou testu je symetrie pořadí rozdílů párových dat kolem hodnoty 0. Je možné jej použít také jako alternativu jednovýběrového t-testu.

Znaménkový test je další alternativou ke dvouvýběrovému párovému t-testu (popřípadě jednovýběrovému t-testu). Jeho principem je hodnocení podílu rozdílů párových dat ležících pod a nad hodnotou 0; v případě shody těchto podílů nezamítáme nulovou hypotézu.

Binomický test je základním typem testu pro srovnání procentuálního výskytu kategorie ve výběrech pacientů, setkáváme se se dvěma typy tohoto testu:

- **jednovýběrový binomický test** srovnává procentuální výskyt kategorie ve výběru s referenční hodnotou procentuálního výskytu kategorie,
- **dvouvýběrový binomický test** srovnává procentuální výskyt kategorie mezi dvěma výběry pacientů.

Chí-kvadrát test (test dobré shody) je používán pro srovnání pozorovaného a očekávaného výskytu kategorií ve výběrech pacientů; běžně se setkáváme se dvěma aplikacemi tohoto testu:

- **očekávané četnosti jsou dány teoretickým pravidlem**, typickým příkladem jsou genetické analýzy,

kde srovnáváme teoretické štěpné poměry s pozorovanými poměry fenotypů ve výběru;

- **analýza kontingenčních tabulek**, kde se používá pro analýzu vztahu mezi dvěma kategoriálními proměnnými (např. pohlaví vs. výskyt události). Test hodnotí rozdíl mezi pozorovanými četnostmi v kontingenční tabulce a očekávanými četnostmi, které by nastaly v případě, že mezi oběma kategoriálními proměnnými žádný vztah není. Předpokladem testu je očekávaná četnost v každé buňce tabulky alespoň 5. Pokud tento předpoklad není naplněn, je vhodnější použít Fisherův přesný test.

Fisherův přesný test je test používaný pro hodnocení vztahu dvou binárních proměnných (tedy pro kontingenční tabulky 2×2) v případech s nízkými počty pacientů; na rozdíl od jiných testů, které využívají pro hodnocení statistické významnosti modelová rozdělení je tento test založen na simulaci všech možných kombinací v kontingenční tabulce a jejich srovnání s pozorovanou tabulkou. V souvislosti s vyšším výpočetním výkonem počítačů je test v současnosti používán i pro větší než 2×2 tabulky.

McNemarův test je párový test pro binomická data hodnotící změnu stavu pacienta (např. přítomnost oční vady před léčbou a po léčbě).

Pearsonův korelační koeficient popisuje vztah dvou spojitých proměnných; jeho hodnota se pohybuje v rozsahu -1 (záporná korelace) až 1 (kladná korelace), hodnota 0 znamená nepřítomnost vztahu mezi proměnnými. Korelační koeficient je doplněn svojí statistickou významností; testována je nulová hypotéza o shodě korelačního koeficientu a hodnoty 0 . Předpokladem Pearsonova korelačního koeficientu je normalita dat obou proměnných a linearita jejich vztahu.

Spearmanův korelační koeficient je neparametrickou alternativou k Pearsonovu korelačnímu koeficientu.

Jeho principem je analýza shody pořadí hodnot obou proměnných, interpretuje se obdobně jako Pearsonův korelační koeficient.

Lineární regrese analyzuje lineární závislost jedné proměnné na proměnné jiné (na rozdíl od korelačních koeficientů, které popisují obecnou míru závislosti). Popisovaným vztahem je rovnice přímky $y = a \times x + b$, kde y je predikovaná proměnná, x prediktor, a sklon

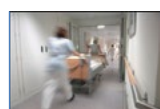
přímky (o kolik y naroste při nárůstu x o 1), b intercept definující hodnotu y při $x = 0$; a , b jsou nazývány regresní koeficienty. Předpokladem výpočtu je normalita x a y a jejich lineární vztah, hlavním výstupem analýzy jsou hodnoty korelačních koeficientů a jejich statistická významnost, celkově je model popsán variabilitou y vyčerpanou modelem (R^2) a její statistickou významností. Model lineární regrese je základem pro složitější regresní metody.

2.7 Hodnocení binárních endpointů

Častou úlohou analýzy dat v medicíně je hodnocení binárních endpointů, jako je mortalita, výskyt srdečního selhání, infarktu, MACE apod. V případě analýzy těchto dat je klíčové, zda sledujeme pouze samotný výskyt události, nebo kromě vlastní události

hodnotíme i čas, v němž k ní došlo (Obr. 2.24). V prvním případě směřujeme ke klasickým statistickým metodám, jako je analýza kontingenčních tabulek nebo logistická regrese, v případě druhém k metodice analýzy přežití.^(6, 7)

pacient přijat k hospitalizaci

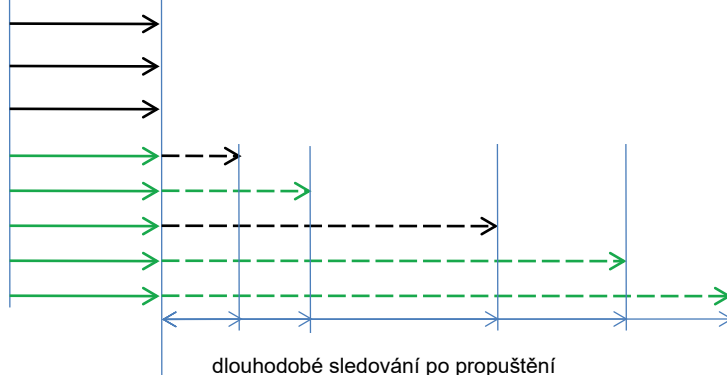


→ úmrtí za hospitalizaci
→ žijící při propuštění



analýza hospitalizační mortality:

- bez vlivu času
- kontingenční tabulky
- logistická regrese



analýza dlouhodobého přežití:

- klíčový je vliv doby sledování
- cenzorování pacientů
- Kaplanova-Meierova křivka
- Coxův model proporcionálních rizik

dlouhodobé sledování po propuštění

pacient propuštěn nebo zemřel za hospitalizaci

Obr. 2.24 Binární události se zohledněním a bez zohlednění doby do nastání události na příkladu mortality

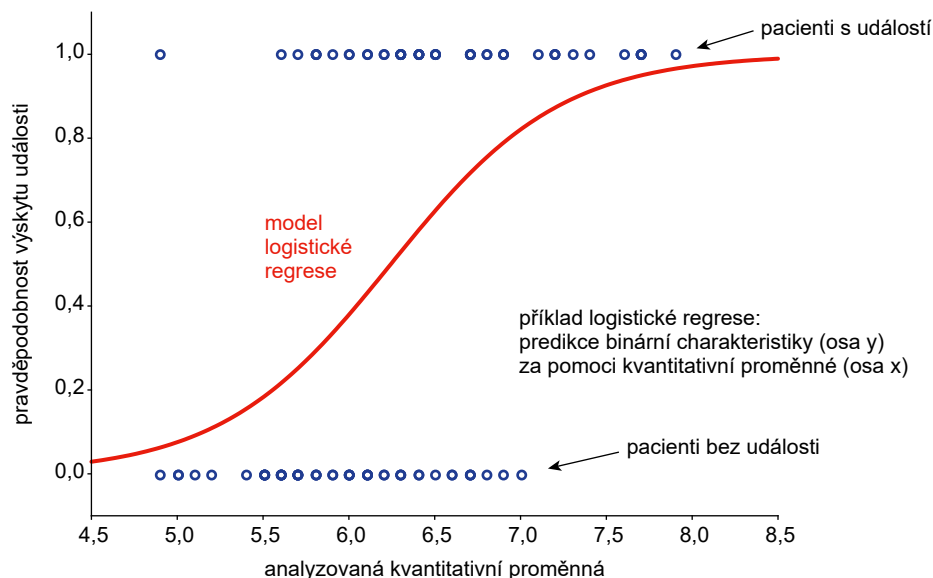
2.7.1 Binární endpointy bez zohlednění doby nastání jevu

U binárních endpointů, kde nepracujeme s dobou do jejich nastání, poslouží pro vstupní analýzu vztahu potenciálních prediktorů s endpointem jednoduché statistické testy – u binárních a kategoriálních proměnných analýza kontingenčních tabulek a chí-kvadrát nebo Fisherův přesný test, u kvantitativních proměnných t-test a jeho analogie.

Pro detailnější analýzu a tvorbu prediktivních modelů je nicméně standardem logistická regrese (její alternativou mohou být rozhodovací stromy, neuronové sítě a celá řada dalších metod).⁽⁶⁾ Z hlediska metodiky jde o rozšíření lineární regrese, kdy predikovaná proměnná není normálně rozdělená, ale má binomické rozdělení (Obr. 2.25). Analýza sleduje dva hlavní cíle:

- identifikaci prediktorů hodnoceného endpointu;
- predikci pravděpodobnosti nastání endpointu u individuálních pacientů.

Výstupem prvního přístupu jsou regresní koeficienty logistické regrese, obvykle prezentované ve formě poměrů šancí (odds ratio, exponenciální hodnota koeficientu regresní rovnice), kdy vyšší hodnota než 1 znamená rizikovou charakteristiku pacienta, hodnota nižší než 1 ochrannou charakteristiku vůči výskytu endpointu. Druhým výstupem je individuální predikce pravděpodobnosti výskytu endpointu u pacienta, která může být využita při vývoji klinického rizikového skóre.



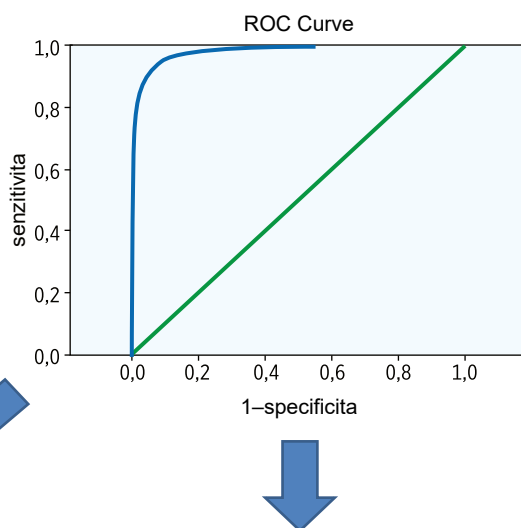
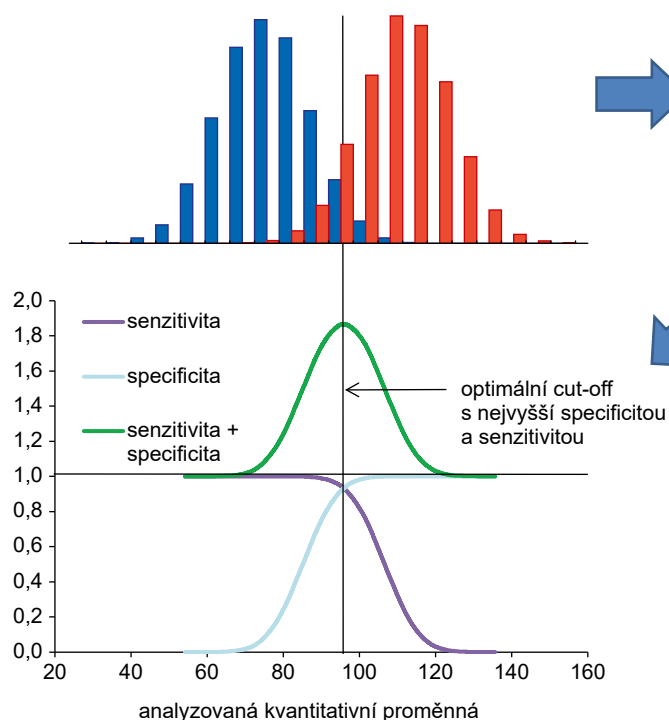
Obr. 2.25 Logistická regrese

S identifikací rizikových skupin pacientů souvisí další metoda používaná při analýze binárních endpointů – ROC analýza. Jde o metodu umožňující jednak popsat obecnou predikční schopnost kvantitativní proměnné, jednak identifikovat její hranici oddělující s nejvyšší senzitivitou a specifitou (Obr. 2.26) pacienty bez a s výskytem endpointu (Obr. 2.27). Tento postup může být samozřejmě použit jak na pravděpodobnostech z regresního modelu, tak i samostatně na libovolné kvantitativní proměnné pro definici jejich rizikových hranic, popřípadě binarizaci před vstupem do logistické regrese.

Klíčové pojmy v popisu vztahu dvou binárních proměnných = situace, kdy predikujeme binární endpoint binárním prediktorem		
	1 – nemocný	0 – zdravý
1 – riziková skupina	skutečně pozitivní	falešně pozitivní
0 – neriziková skupina	falešně negativní	skutečně negativní
$\text{senzitivita} = \frac{\text{skutečně pozitivní}}{\text{skutečně pozitivní} + \text{falešně negativní}}$		
$\text{specifita} = \frac{\text{skutečně negativní}}{\text{skutečně negativní} + \text{falešně pozitivní}}$		

Obr. 2.26 Senzitivita a specifita

odlišení dvou skupin pacientů
(modří = zdraví; červení = nemocní)

**AUC (plocha pod křivkou)**

- čím odlišnější od 0,5, tím lepší identifikace endpointu
- lze doplnit intervalem spolehlivosti a testovat statistickou významnost

Obr. 2.27 Principy ROC analýzy

2.7.2 Binární endpointy zohledňující dobu nastání jevu – analýza přežití

Častým typem dat vyžadujícím specifický přístup k analýze jsou binární endpointy s informací o času do dané události. Metodika používaná pro jejich zpracování je tzv. analýza přežití,⁽⁷⁾ i když samozřejmě nemusí zpracovávat vždy přežití, ale může jít o dobu do rehospitalizace, progresu nebo dobu setrvání na léčbě. Pro každého pacienta máme k dispozici informaci, zda došlo (kompletní odpověď, pokud událost nastala, víme o pacientovi vše) nebo nedošlo (cenzurovaná odpověď, o pacientovi máme informaci o jeho stavu k dané době sledování, ale nevíme, zda k události dojde další den nebo za deset let) k události a zároveň dobu sledování (follow-up). Klíčovým rozdílem je právě informace o době do události, která zabraňuje užití klasických metod, jako jsou kontingenční tabulky nebo logistická regrese. Každá analýza přežití by měla být zahájena popisem doby sledování a ověřením, zda doba sledování je z klinického hlediska dostatečná pro projevení sledované události. Stejně tak při srovnávací analýze skupin pacientů je problematické, pokud se jejich doba sledování výrazně liší a v jedné ze skupin je kratší než klinicky relevantní doba pro projevení události.

V analýze přežití se nejčastěji setkáváme se čtyřmi základními metodami:

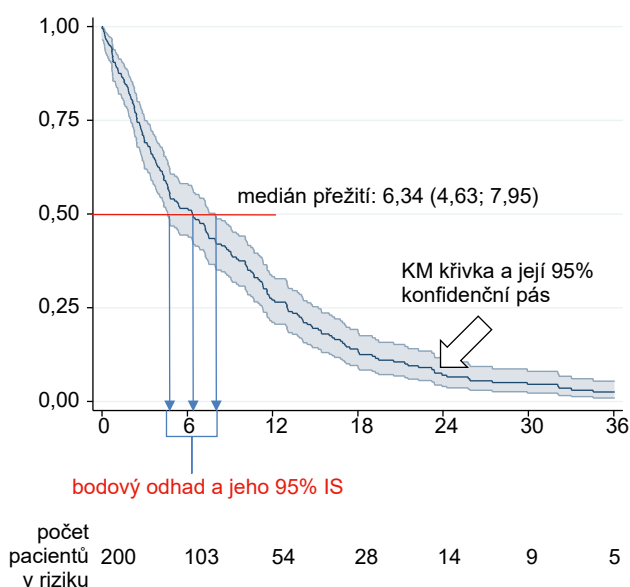
- **Kaplanův-Meierův odhad křivky přežití** je nejběžněji používanou vizualizací dat přežití založenou na jednotlivých pozorovaných časech přežití. Křivka poklesá v okamžiku výskytu kompletní odpovědi pacienta; výsledný podíl přeživších pacientů v tomto časovém bodě je konstruován na základě podílu přeživších pacientů (1 v čase 0) a počtu pacientů sledovaných v daném časovém bodě (nazýván také počet pacientů v riziku, snižují jej jak kompletní, tak cen-

zurované odpovědi, které nastaly do hodnoceného časového bodu). Z výše uvedeného je patrné, že čím více postupuje KM křivka v čase, tím je její výpočet založen na menším počtu pacientů, a koncové úseky křivek přežití by tak měly být interpretovány se zvýšenou opatrností. Od křivky přežití může být jako popisná statistika přežití odvozen medián přežití, popřípadě podíl přeživších v konkrétních časových bodech (Obr. 2.28).

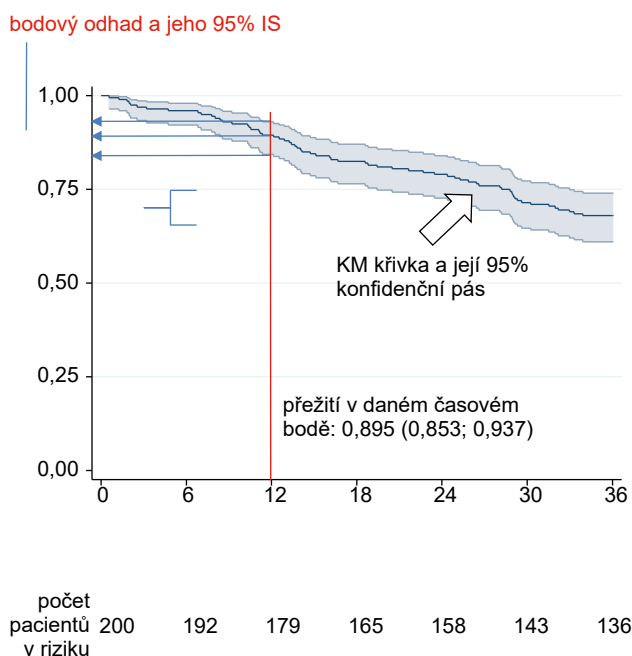
- **Úmrtnostní tabulky** jsou obdobou Kaplanova-Meierova odhadu, ale jsou na rozdíl od něj založeny na agregaci pozorování do časových intervalů, jsou vhodné zejména pro popis přežití na populační úrovni, kde není k dispozici tak kvalitní záznam doby sledování.
- **Log rank test** je základní statistický test pro analýzu dat přežití a používá se pro srovnání přežití mezi dvěma nebo více skupinami pacientů. Kromě tohoto testu existuje řada dalších, např. Gehenův test, dávající větší váhu raným fázím sledování pacientů.
- **Coxův model proporcionálních rizik** je analogií k logistické regresi u dat bez hodnocení doby do události. Jde o regresní model, jehož nejčastěji interpretovaným výstupem jsou poměry rizik (hazard ratio) s obdobnou interpretací jako poměry šancí (odds ratio) u logistické regrese (Obr. 2.29).

Metodika analýzy přežití obsahuje i další škálu metod, jejichž popis jde ale za rámec tohoto textu. Za zmínku stojí například varianta ROC analýzy hledající rizikové hranice proměnných v daném čase sledování (time dependent ROC).

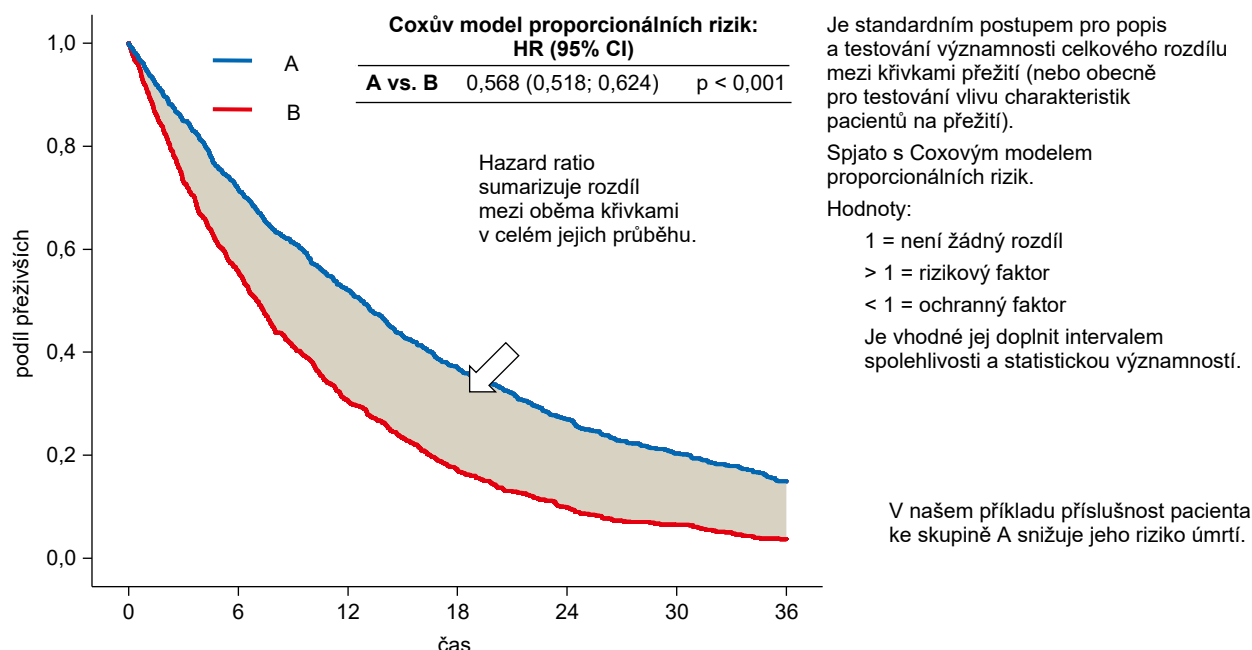
A. Čas, jehož se dožije dané procento pacientů (medián přežití = čas, jehož se dožije 50 % pacientů)



B. Podíl přeživších v daném čase (např. podíl přeživších v 1 roce 2, 3 atd. letech)



Obr. 2.28 Popis Kaplanovy-Meierovy křivky – medián přežití a podíl přeživších

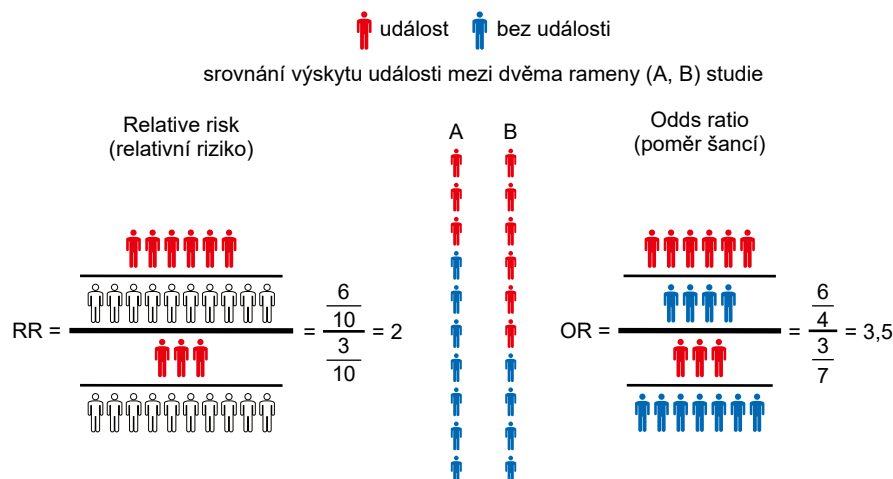


Obr. 2.29 Coxův model proporcionálních rizik a hazard ratio

2.7.3 Relativní riziko, poměr šancí, poměr rizik

Relativní riziko (relative risk – RR), poměr šancí (odds ratio – OR) a poměr rizik (hazard ratio – HR) jsou různé způsoby vyjádření rizikovosti dané vlastnosti pacientů pro výskyt binárního endpointu. Ačkoliv jde číselně o podobné hodnoty, nemají shodný význam a každý z nich je vhodný pro jiné situace. Interpretačně hodnota 1 znamená vždy nulový nárůst rizika asociovaný s danou vlastností pacienta, hodnota < 1 znamená, že jde o ochranný faktor, hodnota > 1 znamená rizikový faktor. Pokud jde o binární vlastnost (muži vs. ženy, anemie u pacienta), znamená to, kolikrát naroste rizikovost pacienta, pokud danou vlastnost má, v případě spojitých proměnných kolikrát naroste při změně vlastnosti o 1 (zestárnutí o 10 let, biomarker vyšší o 1 jednotku). V publikacích jsou jejich výstupy často doplněny 95% intervalem spolehlivosti. Základní rozdíly ve výpočtu a využití lze sumarizovat:

- **Relativní riziko** je odvozeno z kontingenčních tabulek (**Obr. 2.30**), vzhledem ke svým matematickým vlastnostem (závislost maximální hodnoty na bazální míře rizika) by mělo být používáno u prospektivních studií, kde míra rizika je vlastností sledované kohorty a ne výběru pacientů do studie. Interpretace výsledného čísla: kolikrát větší pravděpodobnost vzniku endpointu má pacient z jedné skupiny oproti pacientovi z druhé skupiny.
- **Poměr šancí** je odvozen buď z kontingenčních tabulek (**Obr. 2.30**), nebo jde o standardní způsob prezentace výsledků logistické regrese. Vzhledem k tomu, že není citlivý k bazální míře rizika, je vhodný i pro retrospektivní studie, kde míra rizika může být ovlivněna výběrem pacientů do studie; ze stejného důvodu je často používán v metaanalýze. Interpretace výsledného čísla: Kolikrát větší šanci



Obr. 2.30 Výpočet relativního rizika a poměru šancí

(kolikrát více připadá pacientů s endpointem na pacienta bez endpointu) vzniku endpointu má pacient z jedné skupiny oproti pacientovi z druhé skupiny.

- **Poměr rizik** je odvozen s pomocí analýzy přežití a jde o standardní výstup Coxova modelu proporcio-

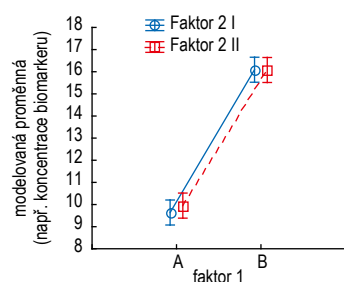
nálních rizik. V případě poměru rizik nelze vycházet z jednoduchých poměrů čísel v kontingenční tabulce jako u RR a OR, ale jde o poměr tzv. rizikových funkcí (závislosti rizika výskytu endpointu na době sledování) skupin pacientů.

2.8 Vícerozměrná analýza dat

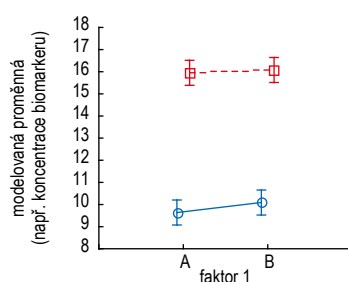
Předchozí text se zabývá pouze jednorozměrnou statistickou analýzou jako základem pro všechny složitější přístupy. Ve skutečnosti můžeme každý objekt reálného světa popsat v mnohorozměrném prostoru, v extrémním případě jde až o desetitisíce dimenzí; biologická a klinická data jsou tak primárně mnohorozměrná a konečnou fází analýzy je často tvorba vícerozměrného modelu vztahů mezi potenciálními prediktory a endpointy. Při mnohorozměrné analýze, v kontextu analýzy klinických dat jde zejména o vícerozměrné predikční modely logistické regrese a Coxova modelu proporciónálních rizik nebo vícerozměrnou adjustaci struktury

souborů ve studiích z reálného světa (propensity skóre aj.), vycházíme z jednorozměrných metod a jejich předpokladů, je nicméně nezbytné mít na paměti i další zásady související specificky s vícerozměrnou analýzou:⁽⁸⁾

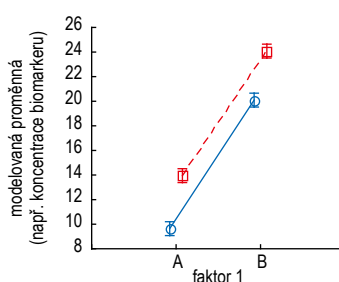
- Výsledný vícerozměrný model by měl obsahovat při co největší výpovědní síle co nejmenší počet proměnných; velkým problémem je redundance proměnných (model obsahuje více proměnných s obdobným významem), která může vést ke zhroucení modelu nebo klinicky nerelevantním výsledkům.
- Výsledný vícerozměrný model by měl být klinicky interpretovatelný; obecně je vždy nutné konfrontovat



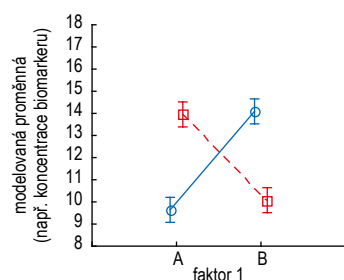
	SS	d. f.	MS	F	p
Faktor 1	1978	1	1978	482,2	<0,001
Faktor 2	1	1	1	0,3	0,602
F1*F2	1	1	1	0,3	0,570
Náhodná chyba	804	196	4		



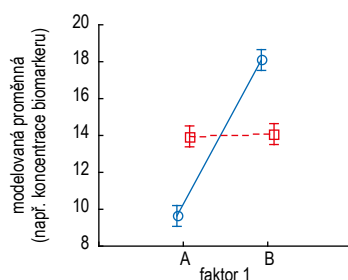
	SS	d. f.	MS	F	p
Faktor 1	4	1	4	1,0	0,314
Faktor 2	1891	1	1891	461,1	<0,001
F1*F2	1	1	1	0,3	0,570
Náhodná chyba	804	196	4		



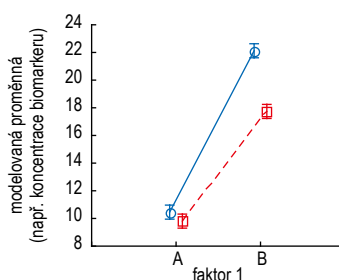
	SS	d. f.	MS	F	p
Faktor 1	5293	1	5293	1290,7	<0,001
Faktor 2	861	1	861	209,9	<0,001
F1*F2	1	1	1	0,3	0,570
Náhodná chyba	804	196	4		



	SS	d. f.	MS	F	p
Faktor 1	4	1	4	1,0	0,314
Faktor 2	1	1	1	0,3	0,602
F1*F2	867	1	867	211,3	<0,001
Náhodná chyba	804	196	4		



	SS	d. f.	MS	F	p
Faktor 1	920	1	920	224,3	<0,001
Faktor 2	1	1	1	0,3	0,602
F1*F2	867	1	867	211,3	<0,001
Náhodná chyba	804	196	4		



	SS	d. f.	MS	F	p
Faktor 1	4799	1	4799	1443,4	<0,001
Faktor 2	316	1	316	95,0	<0,001
F1*F2	175	1	175	52,5	<0,001
Náhodná chyba	804	196	4		

Obř. 2.31 Interpretace hlavních efektů a interakce ve vícerozměrném modelu analýzy rozptylu

d. f. – stupně volnosti (degrees of freedom), F – hodnota testové statistiky Fisherova-Snedecrova rozdělení, F1, F2 – samostatné faktory 1 a 2 (hlavní efekty), F1*F2 – interakce faktorů 1 a 2, MS – průměrný čtverec (mean square), p – statistická významnost dané komponenty modelu, SS – suma čtverců (sum of squares)

modely vytvořené automatickými algoritmy s expertní znalostí významu proměnných a literárními údaji.

- Při vícerozměrné tvorbě modelů začínají hrát roli vzájemné vztahy a interakce mezi proměnnými, které mohou někdy vést až k paradoxním výsledkům; před tvorbou finálního modelu je nezbytné provádět analýzy těchto vztahů, příklad komplexnosti hodnocení interakce pouhých dvou proměnných je představen na **obrázku 2.31**.
- Vícerozměrné modely jsou citlivé na poměr mezi počtem proměnných a počtem případů, minimální akceptovatelný poměr kolísá v literatuře mezi 1 : 10 až 1 : 60; nicméně se často setkáváme s daty, kde z objektivních příčin není tento poměr možné dodržet, namísto je tak zvýšená opatrnost při interpretaci výstupů.
- Výsledkem analýzy může být více akceptovatelných modelů; výběr finálního modelu se musí řídit jak kritérii statistickými, tak klinickými.

Literatura

- (1) Altman DG. Practical statistics for medical research. New York: Chapman and Hall; 1991.
- (2) Petrie A, Sabin C. Medical statistics at a glance. Hoboken NJ: Wiley-Blackwell; 2009.
- (3) Zar JH. Biostatistical analysis. Upper Saddle River NJ: Prentice-Hall/Pearson; 2010.
- (4) Sokal RR, Rohlf FJ. Biometry. 4th ed. New York: WH Freeman; 2011.
- (5) Petrie A, Watson PF. Statistics for veterinary and animal science. Chichester West Sussex: Wiley-Blackwell; 2013.
- (6) Kleinbaum DG, Klein M. Logistic regression: a self-learning text. 3rd ed. New York: Springer; 2010.
- (7) Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: a self-learning text. 3rd ed. New York: Springer; 2012.
- (8) Harrell FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: Springer; 2001.

Shrnutí

Statistická analýza dat je nezbytným nástrojem v biologickém a klinickém výzkumu. Přestože konkrétní metody mohou mít velmi složité matematické pozadí a výpočetní algoritmy, není nutné je pro jejich úspěšnou a korektní aplikaci a interpretaci do detailů znát, protože většina z běžně používaných metod se řídí několika základními principy umožňujícími snadno identifikovat problematická místa analýzy dat. Zároveň je převážná většina metod dostupných ve statistických softwarech ať již komerčních (SPSS, Stata, Statistica, SAS), tak volně dostupných (The R Project for Statistical Computing), což odstraňuje nutnost ručních výpočtů či znalosti programování.

Snahou předloženého textu je předat čtenáři znalost právě těchto základních principů a umožnit mu jak korektní interpretaci publikovaných či statistikem dodaných výsledků, tak usnadnit vstup do analýz vlastních dat.

Rozhodovací algoritmy současné klinické kardiologie

3

Jiří Vítovec

Poselství pro praxi

- Algoritmus je postup pro řešení určitého druhu problémů pomocí přesně definovaných kroků.
- Klinické algoritmy pomáhají lékaři řešit jasně sledovaný problém na základě klinického výzkumu, randomizovaných studií a také na základě klinických zkušeností.
- Kardiologie má řadu diagnostických a léčebných algoritmů, které jsou publikovány jako doporučení pro diagnostiku a léčbu kardiovaskulárních chorob.
- Musíme brát algoritmy jako dobrého sluhu, ale mohou být i zlým pánem, konečně vždy rozhoduje benefit nad rizikem a rozhodnutí lékaře!

3.1 Definice algoritmu

Algoritmus je schematický postup pro řešení určitého druhu problémů, který je prováděn pomocí konečného množství přesně definovaných kroků. Ačkoliv se dnes tento pojem používá především v informatice a přírodních vědách obecně, jeho působnost je daleko širší

(lékařství, návody a postupy atd.). Samotné slovo algoritmus pochází ze jména perského matematika 9. století Abu Jafar Muhammada ibn Mūsā al-Chwārizmīho, který ve svých dílech položil základy algebry (arabské číslice, řešení lineárních a kvadratických rovnic).⁽¹⁾

3.2 Vlastnosti algoritmů

Algoritmem budeme nazývat jakýkoliv postup (návod, soupis kroků), který bude splňovat následující kritéria:

1. Elementárnost

Algoritmus se skládá z jednoduchých, tzv. elementárních kroků.

2. Hromadnost, obecnost, univerzálnost

Algoritmus slouží k řešení celé třídy (skupiny) navzájem si podobných úloh. Úlohy jsou si podobné, ale liší se vstupními daty. Tzn., že neřeší, „jak

spočítat 3×7 “, ale řeší, „jak spočítat součin dvou celých čísel“.

3. Konečnost

Pro každá přípustná data algoritmus po konečném počtu kroků (může být libovolně velký) skončí.

4. Determinovanost algoritmu

Každý krok uvedený v algoritmu musí být jednoznačně a přesně definován. V každé situaci musí být naprosto zřejmé, co a jak se má provést a jak má provádění algoritmu pokračovat.

5. Částečná (parciální) správnost

Jestliže algoritmus skončí, pak je výsledek správný (tj. nestane se, že pro nějaká přípustná vstupní data algoritmus skončí se špatným výsledkem).

6. Výstup, rezultativnost

Algoritmus musí mít alespoň jeden výstup. Říkáme, že algoritmus vede od zpracování hodnot k výstupu.

Můžeme algoritmus chápat také jako funkci, která nám ke vstupu přiřadí příslušný výstup.

7. Mechanické provádění

Algoritmus může provádět každý bez hlubší znalosti řešené úlohy, např. procesor (umí jen základní sadu příkazů) nebo ten, kdo bude vykonávat algoritmus (nemusí to být nutně počítač).

3.3 Ověřování správnosti algoritmu

K ověření správnosti algoritmu nestačí vyzkoušet reakci algoritmu na konečný počet vstupních dat, i když se to tak v praxi často dělá a takové ověření o správnosti algoritmu leccos vypoví. Není ovšem dokázáno, že se algoritmus při neočekávané kombinaci vstupních dat nezhroutí. Pro ověřování správnosti algoritmu neexistuje univerzální metoda, algoritmus by měl být matematicky dokázán sledem předem známých kroků (operací), které nevyvratitelně vedou pro všechna přípustná data ke správnému výsledku úlohy. Je zřejmé,

že takový algoritmus je pak korektním řešením úlohy. Algoritmus můžeme považovat za korektní, pokud není opomenuta žádná z možností zpracování dat při průchodu algoritmem. Algoritmus je částečně (parciálně) správný, právě když platí, že pokud skončí, vydá správný výsledek. K dokázání částečné správnosti výpočtu můžeme použít tzv. invariant – tvrzení, které platí po celou dobu výpočtu. Nutné je také ověřit konečnost algoritmu (pro všechna přípustná data algoritmus po konečném počtu kroků skončí).^(1, 2)

3.4 Klinické algoritmy

Klinické algoritmy, klinické protokoly, kritické cesty – algoritmy vytvářející optimální časovou a mezioborovou koordinaci k dosažení definovaných cílů. Koordinují péči všech postupů a poskytují návod očekávaného kontinua péče pro všechny, kteří se jí účastní, zpravidla od přijetí pacienta až po jeho propuštění. Klinické algoritmy nejsou samozřejmě konečným cílem, ale jen prostředkem ke zlepšení péče o pacienta a k dosažení lepších výsledků. Slouží i jako nástroj dokumentace a určují činnosti či intervence, které musí být realizovány. Klinické algoritmy jsou vytvářeny interdisciplinárně týmově za účasti zástupců všech kategorií zúčastněných zdravotnických pracovníků.

V současné době na základě medicíny založené na důkazech, která je založena na klinických randomizovaných dvojité slepých studiích, metaanalýzách anebo jen na shodě expertů, je nutno se těmito doporučeními řídit. Když však konkrétní nemocný nezapadá z různých důvodů do těchto doporučení, musí se lékař rozhodnout na základě svých zkušeností a zdůvodnit i v dokumentaci, proč se doporučení nemohl držet.

Každý lékař v běžné praxi se musí držet těchto obou přístupů, tzn. klinických doporučení a klinické zkušenosti.⁽²⁻⁴⁾

3.5 Základní pravidla pro vývoj klinického algoritmu^(stručně podle⁽⁵⁾)

1. Použití algoritmu musí být vždy jasně definované.

Algoritmus je nástroj určený k dosažení konkrétního účelu. To může být užitečné pouze v určitých situacích. Uživatelé, kteří tento nástroj zneužijí, mohou obviňovat spíše vás než sami sebe. Proto je důležité jasně uvést, kdy lze algoritmus používat, a kdy ne.

2. Algoritmus musí být srozumitelný.

Jednoduchý algoritmus je nejen snazší programovat, ale také se snadněji odstraňují problémy

a snadněji se udržuje. Často je lepší rozložit složitý algoritmus na několik modulů.

3. Musí cílit na danou populaci.

Některé algoritmy fungují dobře v jedné populaci, ale v jiné ne. Tyto algoritmy nemusí fungovat dobře, pokud jsou přeneseny do jiné skupiny. Například algoritmy vyvinuté k predikci povrchu těla u Evropanů budou pravděpodobně nepoužitelné v Asii. Je důležité nejprve posoudit, zda lze algoritmus zaměřit na více populací, nebo zda by měl být definován jako použitelný pouze pro specifické populace.

4. Držet se relevantních dat.

Obecně platí, že čím méně proměnných, tím lépe. Diskrétní data, která jsou jasně definována, jsou nejlepší. Většina algoritmů je odvozena od recenzovaných publikovaných článků založených na důkazech. Tyto články jsou často pouze omezenými informacemi o tom, jak byla data generována, což může způsobit problémy při jejich přenosu na jiné místo. Kromě toho mohou být náklady na generování dat pro některé vývojáře neúnosné. Je nutné seznámit se se zdrojem dat a jasně pochopit jejich původ.

5. Uchovávat definovanou a úplnou dokumentaci.

Dobrá dokumentace pomáhá uživateli algoritmu porozumět. To by se také mělo odrážet na zpracování, které by mělo být k uživateli vstřícné s cílem důvěřovat ve správnost algoritmu. Důkladná dokumentace by měla vždy obsahovat informace o původu, vzorci, účelu algoritmu a diskusi o tom,

jak je algoritmus používán a jak jsou jeho výsledky interpretovány v klinické praxi.

6. Algoritmus je třeba stále testovat.

Musíme vždy myslet na to, že pomocí testování lze zjistit chyby nebo oblasti pro zlepšení. Jako jednoduchý modelový nástroj k testování logiky před formálním programováním a po něm používáme tabulky. Vývojový proces zahrnuje testování minimálně třemi samostatnými týmy, z nichž každý přistupuje k testování z jiné perspektivy. Nejprve testovací technici, kteří jsou součástí týmu pro vývoj softwaru, testují přesnost programování. Dále lékařský tým testuje lékařskou a technickou přesnost. A nakonec testují kliničtí lékaři algoritmus se zaměřením na snadnost použití v klinickém nastavení a jeho přesnost. Po uvedení do provozu pokračujeme v testování stejným postupem, jaký byl popsán výše. Nastavíme standardní protokol pro testování, aby se zvýšila účinnost a snížilo riziko chyby.⁽⁵⁾

3.6 Doporučené postupy České kardiologické společnosti (ČKS)

Výbor ČKS se rozhodl o změně způsobu vydávání doporučení (guidelines). Počínaje 1. lednem 2012 opustila ČKS tvorbu vlastních doporučení a rozhodla se oficiálně přebírat doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC). Ke každému doporučení ESC vydanému od roku 2012 je připraven tým tří a více špičkových odborníků z ČKS, kteří připraví stručný souhrn z originálních doporučení ESC (do 5–10 000 slov, tj. asi 1/7 originálního dokumentu). Překlad poté vychází v Cor et Vasa česky (tištěná forma) i anglicky (on-line verze Cor et Vasa). Vedle toho ČKS vydává tzv. **Odborná stanoviska** – dokumenty k významným otázkám kardiologie, buď v rámci dokumentů ESC, či které nejsou tematicky pokryty v doporučeních ESC nebo se týkají specificky situace v České

republice. K 31. 12. 2019 bylo vydáno 28 českých verzí ESC doporučení pro kardiologii – viz webové stránky ČKS (<http://www.kardio-cz.cz/doporucene-postupy-ceske-kardiologicke-spolecnosti-460/>).

Dovolím si nyní zvolit tři příklady vybraných algoritmů z Doporučení ESC, které ČKS zestručnila a přeložila do češtiny:

- Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání 2016.^(6–8)
- Doporučené postupy ESC pro léčbu akutního infarktu myokardu u pacientů s elevací úseku ST 2017.^(9, 10)
- Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu synkopy 2018.^(11, 12)

3.7 Algoritmus stanovení diagnózy chronického srdečního selhání

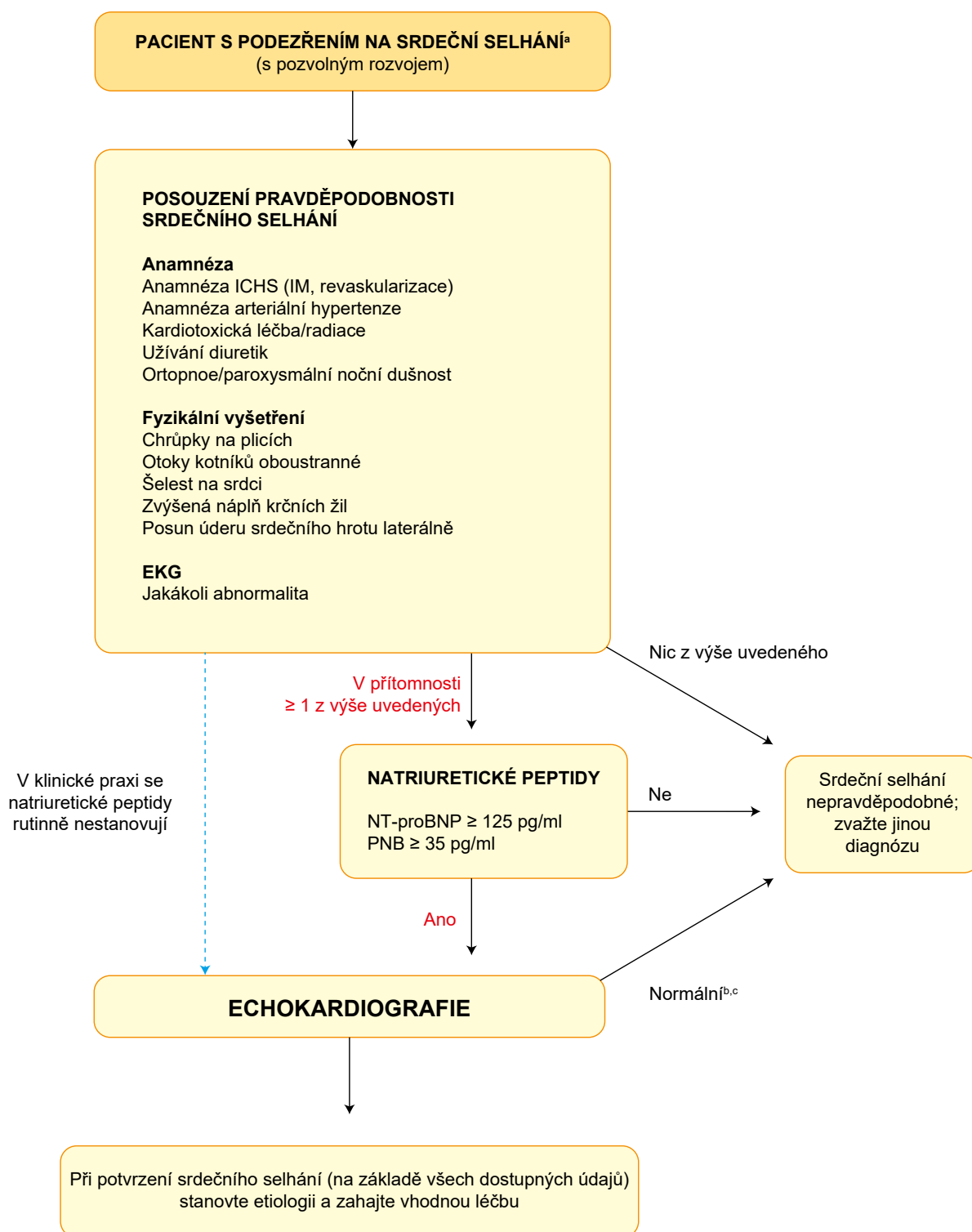
Algoritmus stanovení diagnózy chronického srdečního selhání (ChSS) je uveden na **obrázku 3.1**.

Pro stanovení diagnózy ChSS je třeba splnit následující podmínky:

- přítomnost symptomů (anamnéza) a známek (fyzikální vyšetření) srdečního selhání;
- „snížená ejekční frakce (EF) (definovaná jako EFLK pod 40 %);
- zvýšené hodnoty natriuretických peptidů – není nezbytnou podmínkou;

- objektivní důkazy dalších funkčních a strukturálních změn srdce v důsledku srdečního selhání.

Počáteční vyšetření sestává ze stanovení klinické diagnózy podle výše uvedeného algoritmu a z echokardiografického stanovení EFLK. Dalším krokem je objektivní průkaz strukturálních a/nebo funkčních změn srdce jako základní příčiny ChSS.^(6–8)



Obr. 3.1 Algoritmus diagnózy srdečního selhání s pozvolným rozvojem

BNP – B-type natriuretic peptide, natriuretický peptid typu B, ICHS – ischemická choroba srdeční, IM – infarkt myokardu, NT-proBNP – N-terminal pro-B type natriuretic peptide, N-terminální konec prohormonu natriuretického peptidu B

^a Pacient uvádí symptomy typické pro srdeční selhání.

^b Normální objemy a funkce srdečních komor a síní.

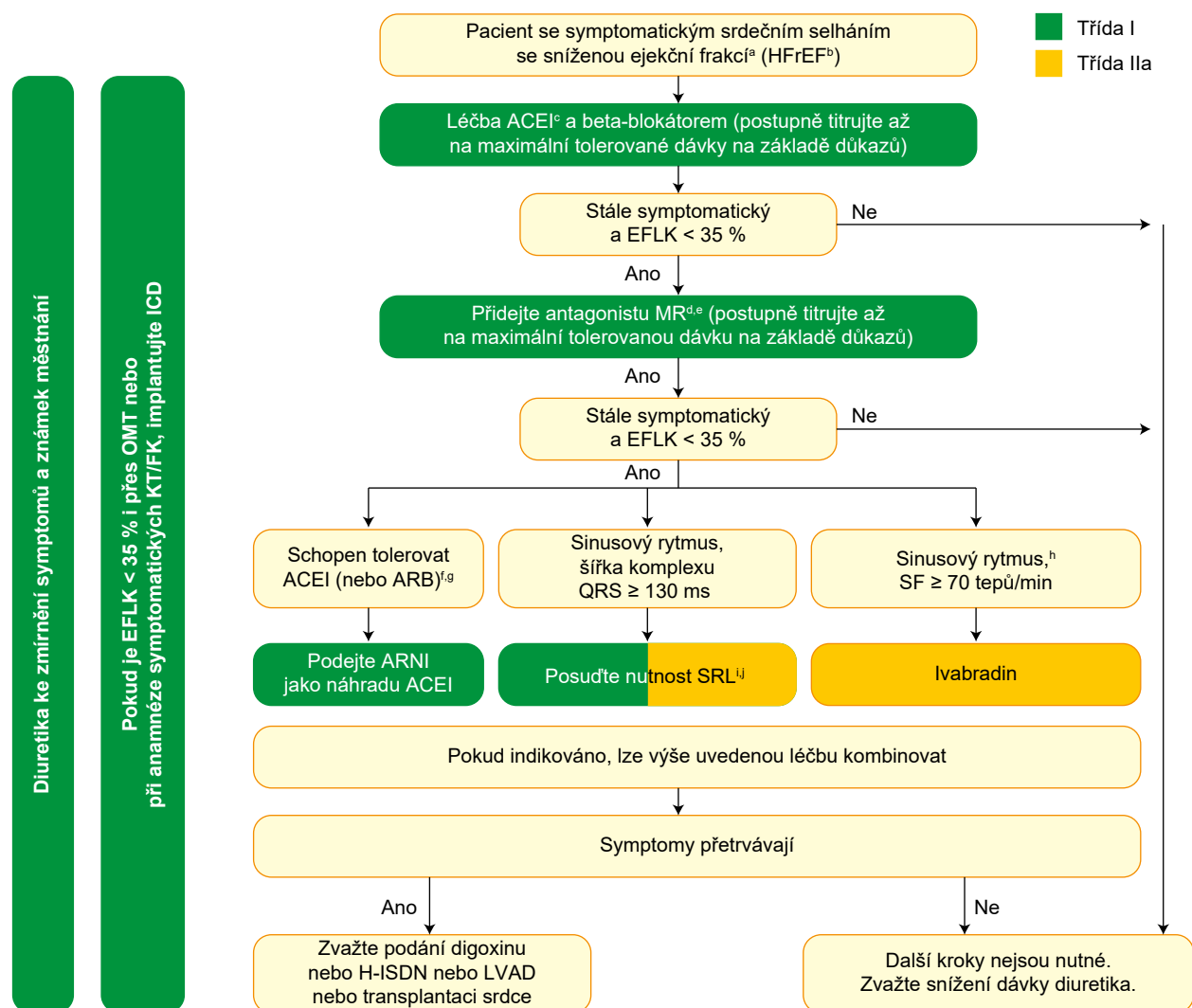
^c Zvažte jiné příčiny zvýšených hodnot natriuretických peptidů.

Co z tohoto algoritmu vyplývá:

- **Pro praktického lékaře:** anamnéza, klinické vyšetření, provede EKG a rtg srdce a plic a v rámci možností stanovení plazmatické koncentrace natriuretických peptidů. Na základě těchto údajů odesílá nemocného ke kardiologovi:

- **Pro kardiologa:** provede echokardiografické vyšetření, eventuálně další zobrazovací či katetrizační vyšetření, a pátrá po příčině, kterou když to podmínky dovolí, odstraní, když již základní onemocnění nemůže ovlivnit, postupuje podle terapeutického algoritmu (Obr. 3.2).

3.8 Algoritmus postupu léčby chronického srdečního selhání



Obr. 3.2 Algoritmus léčby pacienta se symptomatickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Zelená označuje doporučení třídy I; žlutá označuje doporučení třídy IIa.

ACEI – inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu; ARNI – angiotenzin receptor neprilysin inhibitor, inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu; ARB – blokátor receptorů AT1 pro angiotenzin II; BNP – B-type natriuretic peptide, natriuretický peptid typu B; EFLK – ejekční frakce levé komory; FK – fibrilace komor; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction, srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; H-ISDN – kombinace hydralazinu a isosorbid dinitrátu; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KT – komorová tachykardie; LBBB – blokáda levého Tawarova raménka; LVAD – mechanická podpora funkce levé komory; MR – mineralokortikoidní receptor; NT-proBNP – N-terminal pro-B type natriuretic peptide, N-terminální konec prohormonu natriuretického peptidu typu B; NYHA – New York Heart Association; OMT – optimal medical therapy, optimální farmakoterapie; SF – srdeční frekvence; SRL – srdeční resynchronizační léčba

^a Symptomaticky = třída II–IV podle NYHA.

^b HFrEF = EFLK < 40 %

^c Pokud není inhibitor ACE tolerován / je kontraindikován, použít ARB.

^d Pokud není antagonist MR tolerován / je kontraindikován, použít ARB.

^e Při hospitalizaci v posledních šesti měsících nebo při zvýšených koncentracích natriuretických peptidů (BNP > 250 pg/ml nebo NT-proBNP > 500 pg/ml u mužů a 750 pg/ml u žen).

^f Při zvýšených koncentracích natriuretických peptidů v plazmě (BNP ≥ 150 pg/ml nebo NT-proBNP ≥ 600 pg/ml) nebo pokud byla hospitalizace pro srdeční selhání v posledních 12 měsících, pak BNP ≥ 100 pg/ml nebo NT-proBNP ≥ 400 pg/ml.

^g V dávkách odpovídajících enalaprilu 2 × 10 mg.

^h Při hospitalizaci pro srdeční selhání v předchozím roce.

ⁱ SRL se doporučuje, pokud je QRS ≥ 130 ms a morfologie tvaru blokady levého Tawarova raménka (při sinusovém rytmu).

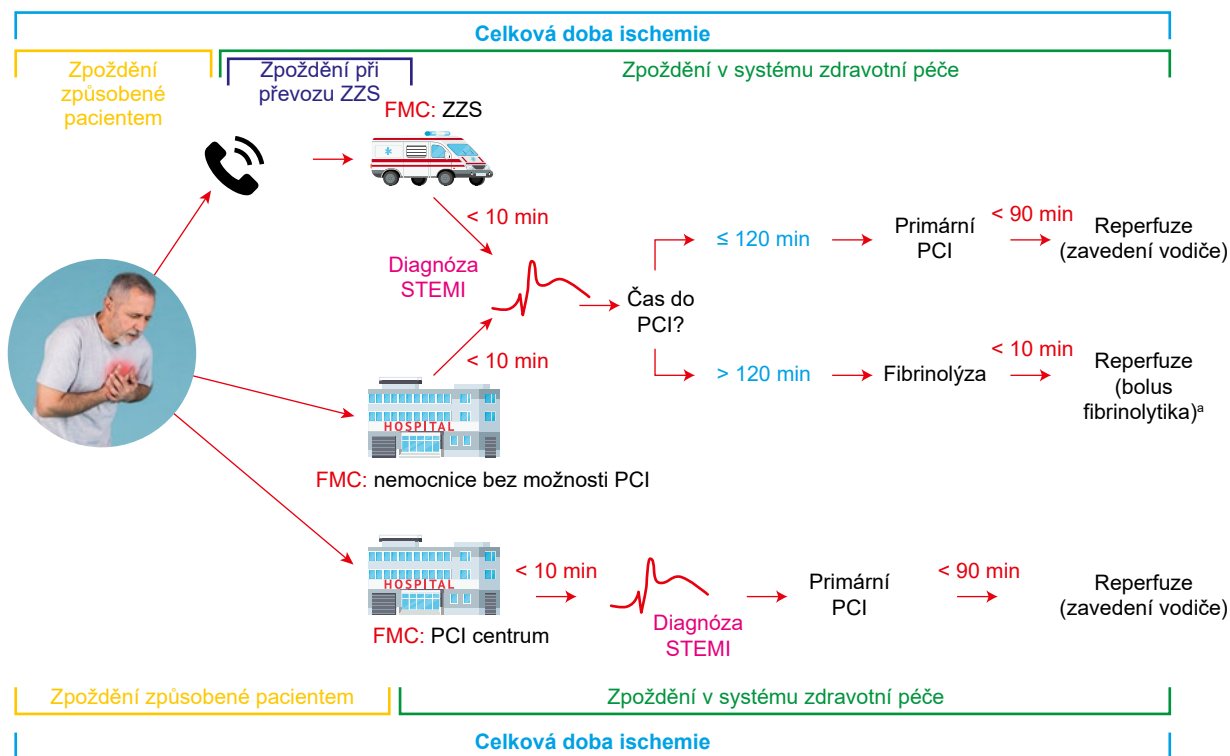
^j SRL může/měla by být zvážena při QRS ≥ 130 ms a morfologii neodpovídající blokádě levého Tawarova raménka (při sinusovém rytmu) nebo u pacientů s FS při použití strategie k zajištění biventrikulární stimulace (individuální rozhodnutí).

Protože oblast léčby srdečního selhání je obsahem kapitoly 27 a 28, zde jen upozorníme na problém odchýlení či modifikaci od uvedeného algoritmu: diuretika – zvažujeme dávku podle míry retence tekutin, implantaci ICD v rámci primární prevence dosti často nemocní odmítají i přes řádné poučení (zapsat do dokumentace), zahájení léčby u ChSS spíše provedeme inhibitory ACE či ARB a teprve poté přidáme betablokátor (když není kontraindikace), antagonistu MR, kontrolujeme TK, renální funkce a hladinu draslíku. Poté přichází další rozhodovací algoritmus: záměna ACEi/ARB za ARNI (sacubitril/valsartan) podle posledních rozhodnutí ihned při přetrvávání symptomů ChSS, dále zvážíme možnost resynchronizační léčby v případě bloku levého raménka Tawarova a nakonec při klidovém sinusovém rytmu nad 70/min nasazení ivabradinu. Je uvedeno, že tyto

tři kroky lze kombinovat. Další rozhodovací krok je uveden jako přetrvávání symptomů ChSS, zdali nezvážíme snížení dávky diuretik, pokud symptomy přetrvávají, přidáme digoxin, kombinaci hydralazinu a isosorbid dinitrátu v ČR nelze – nemáme k dispozici hydralazin a podle daných indikačních pravidel zvážíme po domluvě se srdečním týmem (kardiologové, kardiochirurgové) tzv. Heart Team implantaci mechanické podpory buď jako přemostění (bridge) před transplantací, či jako destinační léčbu. Algoritmus je jasný, ale uvidíme, jaké změny v tomto algoritmu budou v roce 2021, kdy se plánují nová doporučení pro srdeční selhání, například v jakém postavení budou inhibitory SGLT2 (glifloziny), které dnes jsou doporučovány v léčbě srdečního selhání u diabetiků, ale jsou i doklady o jejich příznivém působení na selhávající srdce i u nediatetiků.

3.9 Algoritmus pro výběr reperfuzní léčby STEMI

Dalším příkladem rozhodovacího algoritmu je rozhodování prvního kontaktu u nemocného s akutním koronárním syndromem.



Obr. 3.3 Způsoby prvního kontaktu s pacientem, složky doby trvání ischemie a algoritmus pro výběr reperfuzní strategie

FMC – první kontakt se zdravotnickým personálem (first medical contact); PCI – perkutánní koronární intervence; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST; ZZS – Zdravotnická záchranná služba

Doporučený způsob prvního kontaktu se systémem zdravotní péče je přivolání ZZS (číslo 155 nebo 112). Pokud je diagnóza STEMI stanovena mimo zdravotnické zařízení (prostřednictvím ZZS) nebo v nemocnici bez katetizační laboratoře, je výběr reperfuzní strategie založen na odhadované době od diagnózy STEMI do reperfuze prostřednictvím PCI (zavedení vodiče). Doba zpoždění v systému zdravotní péče začíná u pacientů volajících ZZS v době telefonické výzvy, ačkoliv k FMC dochází při příjezdu ZZS k pacientovi (Tab. 3.1).

^a Pacienti podstupující fibrinolýzu by měli být převezeni do PCI centra hned po podání bolusu fibrinolytika.

Tab. 3.1 Definice pojmů v souvislosti s reperfuzní léčbou

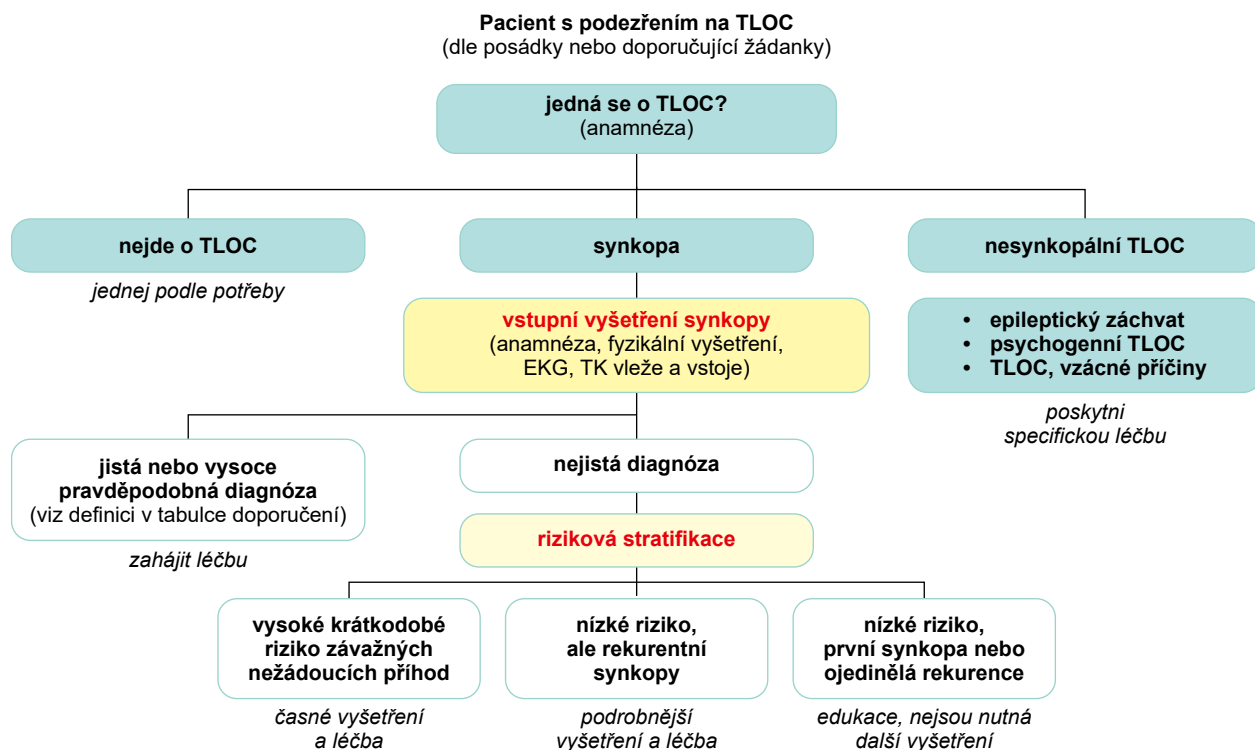
Pojmy	Definice
FMC	čas, kdy je pacient buď poprvé vyšetřen lékařem, zdravotnickým pracovníkem, zdravotní sestrou, nebo jiným vyškoleným členem ZZS, který může provést EKG a záznam interpretovat a provést základní intervence (např. defibrilaci); FMC se může odehrát buď v přednemocniční fázi, nebo při přijetí do nemocnice (např. na oddělení urgentního příjmu)
diagnóza STEMI	čas, kdy jsou na EKG záznamu pacienta se symptomy ischemie vyhodnoceny elevace úseku ST nebo jejich ekvivalent
primární PCI	emergentní PCI balónkem, stentem nebo jiným schváleným instrumentáři, provedena na IRA bez předchozí fibrinolytické léčby
strategie primární PCI	emergentní koronarografie a PCI na IRA, pokud je výkon indikován
záchranná PCI	emergentní PCI provedena co nejdříve po neúspěšné fibrinolýze
rutinní strategie časné PCI po fibrinolýze	koronarografie s PCI na IRA, pokud je indikovaná, provedená mezi 2 a 24 h od úspěšné fibrinolýzy
farmakoinvazivní strategie	fibrinolýza kombinovaná se záchrannou PCI (v případě neúspěšné fibrinolýzy) nebo rutinní strategie časné PCI (v případě úspěšné fibrinolýzy)

EKG – elektrokardiogram; FMC – první kontakt se zdravotnickým personálem (first medical contact); IRA – infarktová tepna (infarct-related artery); PCI – perkutánní koronární intervence; ZZS – Zdravotnická záchranná služba; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST

Posádka musí zvážit čas od vzniku bolesti do doby příjezdu k nemocnému. Další je stanovení diagnózy akutního koronárního syndromu, v tomto případě STEMI infarktu myokardu a čas dovezení na katetri-

zační pracoviště či koronární jednotku. Na těchto kontaktních místech se kardiolog rozhodne podle délky trvání od vzniku STEMI, zda provede PCI nebo trombolýzu.^(9, 10)

3.10 Algoritmus stratifikace rizika synkopy


Obr. 3.4 Algoritmus stratifikace rizika synkopy na akutním příjmu

TLOC – transient lost of consciousness (krátkodobá ztráta vědomí)

Známky nízkého a vysokého rizika jsou uvedeny v [tabulce 3.2](#).

Pacienti s nízkým rizikem. Tito nemocní nepotřebují další vyšetření na AP, jelikož prodělali pravděpodobně reflexní, situační nebo ortostatickou synkopu. Může pomoci vysvětlení zdravotního stavu a ujištění o benigním charakteru synkopy.

Pacienti s vysokým rizikem. Tito nemocní musejí být označeni jako vysoce riziková. Je nutný intenzivní diagnostický přístup a může být nutná urgentní léčba a přijetí do nemocnice. Tito nemocní by měli být monitorováni (ačkoliv není jasné, jak dlouho; většina studií navrhuje až 6 h na AP a až 24 h za hospitalizace) na oddělení, kde je možno v případě zhoršení stavu okamžitě resuscitovat.

Pacienti, kteří nemají ani nízké, ani vysoké riziko. Tito pacienti by měli být vyšetřeni specialistou/specialisty, což

může být pravděpodobně bezpečně provedeno ambulantně. Nejsou k dispozici přímé důkazy, že by hospitalizace těchto nemocných ovlivnila jejich prognózu, ale existují důkazy, že ošetření těchto nemocných na observačním oddělení akutního příjmu a/nebo okamžitě předání do ambulance pro vyšetřování synkop je prospěšné.

AP – akutní příjem

^a Nedávné studie naznačují, že prognóza nemocných s presynkopou je stejná jako těch se synkopou.

^b Tito pacienti mohou také někdy potřebovat přijetí do nemocnice pro přidružené onemocnění, poranění nebo ze sociálních důvodů; pacienti s nízkým rizikem mohou být odesláni do ambulance pro vyšetřování synkop k zahájení léčby, pokud je to třeba.

Tab. 3.2 Známky nízkého rizika (naznačující benigní stav) a vysokého rizika (naznačující závažný stav) u synkopy při vstupním hodnocení na akutním příjmu

Synkopa
Nízké riziko
prodromy typicky spojené s reflexní synkopou (např. závrať, pocit tepla, pocení, nevolnost, zvracení)
po náhlém neočekávaném nepříjemném vjemu (zrakovém, zvukovém, čichovém nebo bolestivém)
po dlouhotrvajícím stání nebo stání v přeplněném, horkém prostoru
během jídla nebo po jídle
vyvolané kašlem, defekací nebo močením
při rotaci hlavy nebo tlakem na karotický sinus (např. nádor krku, při holení, těsný límec)
při vstávání z lehu či sedu
Vysoké riziko
Hlavní známky
nově vzniklý diskomfort na hrudi, dušnost, bolest břicha nebo hlavy
synkopa během námahy nebo vleže
náhlé vzniklé palpitace bezprostředně následované synkopou
Vedlejší známky (vysoce rizikové pouze v případě, že jsou spojeny se strukturálním onemocněním srdce nebo s abnormálním EKG)
žádné varovné symptomy nebo velmi krátké prodromy (< 10 s)
rodinná anamnéza náhlé smrti v mladém věku
synkopa vzniklá vsedě

Opět tento algoritmus pomáhá řešit závažnost krátkodobé ztráty vědomí na akutním příjmu, protože nemocných s diagnózou synkopálního stavu nebo presynkopálního je mnoho a ne vždy je snadné rychle

rozhodnout, jak nemocného stratifikovat a rozhodnout o hospitalizaci či propuštění a doporučení ambulantního došetření.

Závěr

Klinické algoritmy, které jsou doporučeny Evropskou kardiologickou společností, jsou v české zkrácené verzi uvedeny na webových stránkách České kardiologické společnosti. Pomáhají lékařům rozhodovat se v diagnostice a léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Tato doporučení jsou pravidelně revidována a korigována na základě nových závěrů klinického výzkumu a hlavně na základě randomizovaných klinických studií.

Na konec ale musím zdůraznit, že doporučení jsou pomocnou metodou rozhodnutí, závěrečný verdikt vždy musí dát příslušný lékař, od praktika přes internistu až po kardiologa. Odchýlení od doporučení by mělo být řádně zdůvodněno a zaznamenáno v dokumentaci. Klinické algoritmy jsou dobrým pánem, ale mohou se stát špatným sluhou při slepém použití.

Literatura

- (1) Holčík J, Komenda M (eds.), a kol. Matematická biologie: e-learningová učebnice [online]. 1. vydání. Brno: Masarykova univerzita; 2015.
- (2) Vokurka M, Hugo J. a kolektiv. Velký lékařský slovník. 10. vydání. Praha: Maxdorf; 2015, 1140 s.
- (3) Hadorn DC, McCormick K, Diokno A. An annotated algorithm approach to clinical guideline development. JAMA. 1992;267:3311–3314.
- (4) Brush JE, Krumholz HM. Clinical decision making in cardiology. In: Braunwald's Heart Disease. 11th ed. Saunders Elsevier; 2019:25–32.
- (5) Svrbely J. 10 basic rules for clinical algorithm. <https://blog.medicalalgorithms.com/>.
- (6) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Europ Heart J. 2016;37:2129–2200.
- (7) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – web addenda. Europ Heart J. 2016;37. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- (8) Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Přípraven Českou kardiologickou společností. Cor Vasa. 2016;58:597–636.
- (9) Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Europ Heart J. 2018;39:119–177.
- (10) Kala P, Mates M, Želízko M, et al. Doporučené postupy ESC pro léčbu akutního infarktu myokardu u pacientů s elevací úseku ST, 2017: souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností. Cor Vasa. 2017;59:705–734.
- (11) Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;39:1883–1948.
- (12) Kautzner J, Doupal V, Neužil P. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu synkopy, 2018. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa. 2019;61:158–193.

Etické otázky v kardiologii

4

(Extrakorporální membránová oxygenace
a etická rozhodování na konci života)

Marek Vácha

Poselství pro praxi

- Inovace v kardiologii, jako je ECMO, umožňují udržet pacienta při životě a získat čas buď k transplantaci, nebo úzdravě pacienta, pokud selhání bylo reverzibilní. ECMO tedy není terapie, nýbrž most, kterým se získá čas.
- Jedna z nejdůležitějších etických otázek je, zda pacienta vůbec na ECMO napojit. Lékař má v některých případech jen desítky vteřin na rozmyšlenou, obvykle s nedostatkem informací a chabou oporou v EBM.
- Pokud se z ECMO stává „most vedoucí nikam“, klíčovou otázkou je týmová komunikace se zástupcem pacienta, rodinnými příslušníky či méně často s pacientem samotným.
- Pokud rodinní příslušníci či komunikující pacient odmítají přerušení ECMO, lékařský tým nikdy nejde proti přání pacienta či rodiny.

Úvod

Bez nadsázky je možno říci, že spolu s rozvojem technologií, jako je ECMO (extrakorporální membránová oxygenace) a další, se etika kardiologie stala v posledních letech jednou z nejobtížnějších oblastí lékařské etiky vůbec, svým způsobem obtížnější než etika onkologických onemocnění.

Situace se během nedávné doby dramaticky změnila. Zatímco typický kardiologický pacient dříve náhle onemocněl a zemřel, v současnosti se léčebné týmy kardiologických oddělení stále častěji starají o chronicky nemocného pacienta, který je léčen, avšak nikdy zcela vyléčen, může být znovu a znovu rehospitalizován, ale nikdy již nebude zcela zdravý. Dominující problematikou je srdeční selhání. Kardiologie byla považována za tzv. vítěznou medicínu, dnes je toto označení problematičtější. Léčba konkrétního pacienta bude téměř vždy v určitém napětí mezi „overtreatment“, jako může být intubace a umělá plicní ventilace v závěru života na jedné straně, a paliativním přístupem na straně druhé.⁽¹⁾

Ve srovnání s onkologickým pacientem, u kterého lze mnohem lépe odhadnout prognózu, průběh choroby a časový rámec dožití (jistě, i zde s neustálým zdůrazňováním, že existují výjimky na obě strany),

kardiologický pacient má tuto prognózu mnohem nejasnější, může zemřít velmi rychle nebo naopak žít překvapivě dlouho. V tomto rámci, kdy si lékaři sami nejsou a nemohou být jisti prognózou pacienta, je těžké chtít po pacientovi, aby on sám v rámci principu autonomie činil kvalifikovaná rozhodnutí o tom, co má nebo nemá být uděláno. To platí zejména u akutních onemocnění, kde je třeba se rozhodovat rychle. Kardiologický pacient sám nemusí vědět, že jeho onemocnění je již neléčitelné a že se může stát příčinou smrti. Kardiologičtí pacienti jsou navíc často překvapeni prognózou svého onemocnění: v určité zkratce je možno říci, že po sdělení diagnózy se onkologický pacient ptá, kdy zemře, a kardiologický pacient, kdy půjde domů. Ani v jednom z případů však očekávání nemusí odrážet klinickou realitu.

Gríva připomíná koncept tzv. surprise question – pokud si lékař na otázku: „Budu překvapen, když pacient v nejbližším roce (či dokonce šesti měsících) zemře?“ odpoví „ne“, pak je vhodný čas začít s realizací paliativní péče. Zatímco dříve byla kurativní léčba v jednom okamžiku nahrazena paliativní, podle tohoto autora se nyní jedná o postupné prolínání obou, s tím, že paliativní přístup časem získává navrch.⁽²⁾

4.1 Princip autonomie v kardiologii

Princip autonomie patří mezi známé tzv. čtyři principy lékařské etiky (nonmaleficence, beneficence, autonomie, spravedlnost) a stanoví, že pacient má právo rozhodovat, co s jeho tělem bude nebo nebude uděláno, být architektem své terapie, spolurozhodovat s lékařem ohledně terapie. V rámci principu autonomie má pacient právo na svobodnou volbu lékaře, má právo nahlížet do své dokumentace, má právo přijmout nebo odmítnout navrhovanou terapii, v rámci principu autonomie vyrostla celá oblast tzv. informovaného souhlasu (u nás od roku 2007) etc. Tedy nikoli *salus aegroti*, nýbrž *voluntas aegroti* se stává *suprema lex*, nejvyšším zákonem. V naší euroatlantické civilizaci se považuje za dané, že pokud se „dobro“ pacienta, jak je vnímá lékař, dostane do konfliktu s „dobrem“ pacienta, jak je vnímá pacient samotný, přednost a větší váhu má „dobro“ pacienta, pacient má tedy právo na nezávislost myšlení ohledně další terapie a jeho rozhodnutí je silnější než návrh lékaře. Odtud pramení i etické napětí principu autonomie: svobodné rozhodnutí pacienta nemusí být nutně moudré rozhodnutí. Bylo by velmi kontroverzní říct, že pacient zná za všech okolností své potřeby lépe než lékaři odborníci v jeho okolí.

Kardiologie je specifická tím, že se zde z mnoha důvodů úspěšně užívá spíše direktivní, paternalistický přístup a pravidlo tzv. nejlepšího zájmu¹ a v řadě případů na pátrání po názorech a preferencích pacienta ani není čas.

V reálu vztah lékař–pacient nikdy nebude symetrický a lékař bude vždy nějak oscilovat mezi dvěma extrémy, kterých se bude snažit vyvarovat: silně paternalistickým přístupem, který nebere v úvahu pacientova přání a preference, a opačným přístupem „najaté ruky“, kdy by měl pouze slepě vykonávat pacientova přání.

Dodejme, že 1. po partnerství touží spíše vzdělanější lidé a lidé z vyšších sociálních vrstev a 2. čím je nemoc vážnější, tím více pacientů preferuje paternalistický, direktivní přístup, což pro kardiologického pacienta platí zejména.

I v rámci principu autonomie ale obecně platí, že léčba, která není indikována, je kontraindikována. Pacient tedy nikdy není v situaci, kdy sám žádá a lékař slepě vykonává. Pokud například pacient žádá antibiotika, není povinností lékaře je předepsat. Jindy po zvážení riziku a benefitů operace může lékař zákrok odmítnout a pacienta s úctou odkázat jinam.

4.2 Rozhodování na konci života

Od 1. dubna 2012 platí v naší zemi zákon č. 372/2011 Sb., Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), kde v paragrafu 36 jsou popsány podmínky, za kterých pacient stanoví své „dříve vyslovené přání“. Samotný koncept dříve vysloveného přání jako takový je vnímán jako eticky neproblematický: jedná se jen o protažení principu autonomie do budoucnosti, ve které pacient již sám nebude svá přání schopen artikulovat. Naopak, pokud pacient vytvořil dříve vyslovené přání za dodržení všech právních podmínek a sám již není schopen komunikovat, lékař má v ruce právně závazný dokument, ze kterého lze vyčíst, co by si pacient za stávajících podmínek přál nebo nepřál. Pokud je mi známo, neexistuje v ČR oficiální statistika, kolik pacientů doposud institut dříve vysloveného přání využilo, a pacienti v kardiologii využívají koncept dříve vyslovených přání jen sporadicky, pokud vůbec. Gřiva uvádí, že v klinické praxi se v našem prostředí prakticky nesetkáváme s pacienty, o kterých by bylo známo, že v případě zástavy dechu a oběhu nebude zahájena kardiopulmonární resuscitace z důvodu přání pacienta⁽²⁾.

V rozhodování v závěru života řekněme nejprve základní premisu: všichni zúčastnění, pacient, jeho příbuzní i zdravotní personál, chtějí dobro pacienta. Zbývá jen vykomunikovat, co ono „dobro“ vlastně je.

Veškerá činnost zdravotního personálu v nemocnici má obecně dva cíle – prodloužení pacientova života a zároveň zachování či zvýšení jeho kvality. Zatímco v běžné medicíně dobro vnímané pacientem a dobro vnímané lékařem spolu lícují, v některých případech v závěru života pacienta tomu tak nemusí být. Může nastat scénář, kdy zatímco lékař v rámci vítězné medicíny chce prodlužovat život pacienta za každou cenu a dokud to jde, pacient naopak již chce podepsat negativní revers a odejít domů, kde zemře sice dřív, avšak obklopen podporující rodinou.

Zbývá zdůraznit, že pro lékaře, jejich pacienty, etiky i příslušníky nejrozličnějších náboženských systémů je koncept, dle kterého je život absolutní hodnota a je třeba jej udržet za každou cenu, v jakékoli kvalitě a na co nejdelší dobu, konceptem přinejmenším sporným.

Velmi specifickou otázkou moderní akutní kardiologie je péče o pacienty po srdeční zástavě – většina z těch, které se podaří oživit, je schopna dlouhodobě přežívat, otázkou je ovšem kvalita života, limitovaná neurologickým postižením mozku. Navíc v časných fázích je sporná otázka odnětí terapie, neexistují žádná exaktní měření či zobrazovací metody, které by kardiologům umožnily kvantifikovat či kvalifikovat rozsah postižení, a pracujeme s velkou mírou nejistoty.

¹ Pravidlo nejlepšího zájmu stanoví, že v případě, kdy pacient nekomunikuje nebo na komunikaci není čas, jako v případě dopravní nehody, pak zdraví je přednější než nemoc a život je přednější než smrt. Předpokládáme tedy, že pacient, o kterém jinak nevíme nic, chce být zdravý a živý spíše než nemocný a mrtvý.

4.3 Komunikace s rodinou

U onkologických onemocnění je paradoxně a z určitého úhlu pohledu rodina v lepší výchozí situaci, neboť po počátečním šoku z diagnózy má čas, aby se připravila na nejhorší, a v případě, že pacient nakonec po měsících nebo letech zemře, jakkoli je toto úmrtí pro příbuzné vždy bolestivé, je přece jen alespoň rámcově očekávatelné a příbuzní měli čas se připravit na nevyhnutelné. Pokud kardiologický pacient zemře náhle nebo i chronický pacient zemře dříve, než sami lékaři očekávají, rodina nemá k dispozici ony měsíce či roky na přípravu a komunikace s rodinnými příslušníky může být mnohem komplikovanější než v případě onkologických pacientů.

Jedna z největších etických výzev intenzivní medicíny spočívá v tom, že většina pacientů na jednotkách intenzivní péče na jedné straně není schopna artikulovat vlastní přání, jejich autonomie je významně snížena faktem nemoci, sedativy a neschopností komunikovat, a zároveň na straně druhé rozhodnutí, která v jejich jménu budou udělána, významně ovlivní zbytek jejich života.⁽³⁾ „Uzdravení“ (recovery) je zde definováno jako opětovné nabytí či pokračování stavu, který pacient

(a nikoli jeho příbuzní či zdravotní personál) považuje za hodnotný, tedy nikoli jako návrat do počátečního stavu „zdraví“. Úspěch terapie tedy neznamená, že pacient je zcela vyléčen ze své nemoci a propuštěn z nemocnice, nýbrž jedná se o jakýkoli výsledek, který pacient považuje za přijatelný.⁽³⁾ Z ČR jsou známy případy pacientů, kteří, připojení na okruh ECMO, jsou schopni komunikovat, číst knihy a považují tento způsob života za hodnotný (viz dále). Pacient může určit svého zástupce² (proxy), který bude jeho jménem vyjednávat s lékařským týmem.

Brunner-La Rocca s kolegy provedli ve Švýcarsku průzkum u 622 pacientů s chronickým srdečním selháním starších šedesáti let a překvapivě zjistili, že většina z nich dává přednost délce života před kvalitou života, ovšem zároveň se zjištěním, že preference se mohou v čase měnit a že nelze učinit kvalifikovanou predikci u jednoho konkrétního pacienta.⁽⁴⁾ Autoři sami konstatují, že jejich výsledky jsou v rozporu s obecným přesvědčením, že kvalita života (QoL) je pro pacienty důležitější než délka života.

4.4 Etické otázky užití ECMO

Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO) je metoda k mimotělní podpoře života, jejímž principem je mimotělní krevní oběh. Pomocí krevní pumpy se nasává žilní krev pacienta a vhání se do oxygenátoru, kde dochází k výměně plynů (krev se obohatí o O₂ a odstraní se CO₂), a okysličená krev se vrací zpět do krevního oběhu nemocného.⁽⁵⁾ Technologie ECMO doznala prudkého rozvoje zejména od studie CESAR ve Velké Británii v roce 2009.⁽⁶⁾ Během těchto posledních deseti let došlo také k významnému miniaturizování přístroje, jedním z posledních v ČR užívaných je ILA Novalung.

ECMO není vyvinut a používán jako terapeutický nástroj, nýbrž jako most, který pacientovi získá čas, než budou k dispozici plic a/nebo srdce, které by bylo možné transplantovat, nebo než se pacient uzdraví. Dnes se ovšem stále více uplatňují i mechanické náhrady oběhu jako možná destination therapy, jako je systém HeartMate – pacient je s ním doma, a možná jednou půjde o relevantní alternativu transplantace. ECMO je tedy vnímán jako most, kterým se přemostí toto období čekání. Raritně a s úspěchem byla extrakorporální membránová oxygenace užita u hypotermických pacientů se zástavou oběhu po lavinových závalech v Alpách.⁽⁷⁾

Ošťádal a Bělohávek uvádějí příklady pacientů vhodných na léčbu pomocí systému ECMO. Jedná se

o pacienty, kteří mají: respirační selhání s hypoxemií/hyperkapnií i navzdory maximální konvenční ventilační podpoře; ventilátorem indukované plicní poškození; ke konvenční léčbě refrakterní nebo progredující kardiogenní šok; kombinaci respiračního a kardiálního selhání refrakterního ke konvenční léčbě; srdeční zástavu refrakterní ke standardním resuscitačním technikám.⁽⁵⁾ Zde se pro nasazení ECMO lékař musí rozhodnout v řádu sekund, navíc s nedostatkem informací a chabou oporou v EBM.

Při užití ECMO se tedy jedná o podporu oběhu, nikoli léčbu oběhu. Před zapojením ECMO je tedy vždy třeba zvážit, zda cíl existuje, zda ono přemostění a získání času má smysl, zda most někam povede. Cílem může být buď 1. potenciálně reverzibilní příčina selhání, kterou lze nějak odstranit, nebo 2. se jedná o pacienta perspektivního k transplantaci plic či srdce.³

Nejdůležitější etické rozhodování v případě ECMO tedy je, zda pacienta vůbec připojit. Limitujícím faktorem může být čas, v případě zástavy oběhu má lékař řádově desítky vteřin na rozhodnutí, zda napojit VA ECMO, v případě kardiogenního šoku se jedná až o desítky minut či hodiny. Lékař tedy musí být schopen okamžitého a správného vyhodnocení situace. V případě možné transplantace plic se jedná o řádově hodiny a rozhodnutí je možno provést v týmu. Pokud se ale jedná o pacienta, u kterého již není žádná šance na

² Zastupování pacienta upravuje zákon č. 372/2011 Sb., Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), paragraf 33 a paragraf 34.

³ V rámci transplantace srdce Yael Peled (Izrael) klade další etické otázky, jak moc nebo jak málo starý musí být pacient pro transplantaci srdce v situaci, kdy je trvalý nedostatek orgánů, zda starší pacienti zvládnou náročnost transplantace, následnou rehabilitaci a zda povedou produktivní život, či zda na seznamu mohou „přeskočit“ mladší pacienti, pokud se jejich situace prudce zhorší? (Peled et al., 2020)

uzdravení vlastních plic nebo žádná šance na úspěšnou transplantaci, pak se z ECMO stane most vedoucí nikam.⁽⁸⁾ Stejná situace nastane, pokud se transplantace plic nezdaří.

Je třeba dodat, že užití ECMO může být doprovázeno závažnými a častými komplikacemi, mezi které patří krvácení, a to jak v okolí vstupu kanyl, tak i krvácení do GIT, ischemie dolní končetiny a infekce.

Do rozvahy patří i fakt, že užití ECMO je náročné jak technologicky, tak i finančně. ECMO se tedy může stát jak mostem k zotavení, tak nástrojem k udržení *statu quo*, avšak rovněž tak i nástrojem zabraňujícím úmrtí pacienta.⁽⁹⁾

Pokud je mi známo, v českém prostoru není v rámci již zaběhlé instituce dříve vyslovených přání vyřešena situace, kdy je pacient napojen na VA ECMO a má zároveň v rámci dříve vysloveného přání požádáno o DNR (do not resuscitate).⁴

V komunikaci s příbuznými (pokud je před aplikací ECMO na to čas) je třeba rodinným příslušníkům explicitně sdělit, že ECMO je časově limitovaná intervence, která nemůže prodloužit život na jakkoli dlouhou dobu, stejně jako je třeba sdělit, co se stane, pokud trajektorie terapie bude jiná než optimální, tedy pokud nedojde k uzdravení nemocného orgánu nebo se transplantace nezdaří (most vedoucí nikam). Pokud takováto komunikace proběhne, rodina má víc času, aby se připravila na případný nejhorší scénář. V případě, že tento nejhorší scénář skutečně nastane a pacient není ani schopen se uzdravit, ani není indikován k transplantaci, Ashley Stephens s kolegy doporučují, aby po posledním setkání s rodinou, kdy již bylo dohodnuto a odsouhlaseno ukončení ECMO, se ještě v řádu dní pokračovalo, a bylo tak zřejmé, že se pacientovi dala poslední šance, i když je tato šance extrémně nízká, a teprve pak se přikročilo k nevyhnutelnému.⁽¹⁰⁾

Komunikace s rodinnými příslušníky v případě, že pacient již není schopen komunikovat, je klíčová a otázka může být formulována např. takto: „Máme se snažit zastavit proces přirozeného umírání pomocí

ECMO, i když víme, že návrat k normálnímu životu již bude nemožný?“

Příbuzní pacienta mohou být přespříliš optimističtí, může se jednat o rodinu, která věří v zázraky, ke kteréžto víře může být povzbuzena lékaři ne zcela zvládnutou komunikací, zprávami z novin nebo z internetu,⁽¹¹⁾ nebo jen rodinou, která se nechce vzdát a žádá, ať je uděláno vše, co je v lidských silách, i když v lidských silách již není mnoho či vůbec nic.

V případě beznadějných případů a nekomunikujícího pacienta, kdy se ECMO stává mostem vedoucím nikam, při zvládnuté komunikaci příbuzní v průběhu dní nahlédnou, že další prodloužování nevyhnutelného již není v zájmu pacienta. Toto informované rozhodnutí rodiny musí přicházet postupně, typicky během opakovaných setkání s lékařským týmem. Obvyklé složení lékařského týmu je: kardiolog, intenzivista, paliatr, výjimečně transplantolog či chirurg. V ideálním případě je názor rodiny nakonec totožný s názorem lékařského týmu, pokud je situace pacienta beznadějná a ECMO jen prodlužuje nevyhnutelné.

Ve většině případů pacient na ECMO nekomunikuje, ovšem neplatí to absolutně. V praxi, pokud rodinní příslušníci či komunikující pacient odmítají přerušení ECMO, lékařský tým nikdy nejde proti přání pacienta či rodiny.

Zde je i rozdíl mezi onkologickým pacientem a pacientem na ECMO. V případě (postupné) změny léčby kurativní na léčbu paliativní nastává smrt v horizontu měsíců, u pacienta na ECMO je proces mnohem rychlejší. Set VA ECMO⁵ je třeba měnit v řádu dní, set VV ECMO v řádu tří až čtyř týdnů. Doba aplikace setu je dána jeho životností, pokud ovšem u VA ECMO nenastane zlepšení funkce srdce přibližně do týdne, VA ECMO dále již není vhodná metoda a je nutno přikročit k dalším možnostem: ukončení léčby, mechanická podpora oběhu či transplantace. Zotavení plic je často delší než zotavení srdce. Po nenasazení VA ECMO nastává smrt v řádu desítek vteřin nebo desítek minut, u VV ECMO v řádu hodin až desítek hodin.

Závěr

Inovace v kardiologii a zavedení nových technologií, jako je ECMO, umožňuje získání času k zotavení pacienta či k transplantaci orgánů, a to i u těch pacientů, kteří by byli dříve považováni za neléčitelné. Nové terapeutické možnosti v kardiologii jsou ovšem provázeny novými závažnými etickými otázkami, které nikdy předtím neexistovaly. Rozhodnutí, zda pacienta na ECMO připojit, musí být v některých případech učiněno lékařem v řádech vteřin či minut. Pacientovi a příbuzným je třeba

zdůraznit, že se jedná o dočasný, přemostující zákrok, kterým se získá čas, avšak že terapeutického cíle může a nemusí být dosaženo. Pokud se z ECMO stane most vedoucí nikam, přístup multidisciplinárního lékařského týmu, ve kterém v zahraničí krom lékařů odborníků je etik, duchovní příslušného vyznání a/nebo psycholog, a citlivá komunikace tohoto týmu s příbuznými pacienta jsou klíčovými předpoklady k dobře zvládnutému přijetí nevyhnutelného konce života pacienta.

⁴ Kompletní zástava srdeční a plicní činnosti dnes nemusí nutně znamenat smrt a smrt je definována jako smrt mozku, nikoli jako zástava srdce. VA ECMO totiž může udržet krevní oběh, i když již evidentně nastala smrt srdce a otázka, zda je pacient mrtvý nebo živý dostává nečekaný rozměr.⁽⁹⁾

⁵ Venoarteriální ECMO (VA ECMO) nahrazuje funkci plic i srdce. Krev z venózního řečiště je po oxygenaci čerpána do arteriálního řečiště. Indikací je kardiogenní šok, srdeční zástava apod. Venovenózní ECMO (VV ECMO) nahrazuje pouze funkci plic a je indikováno u pacientů se zachovalou funkcí srdce a ne zcela funkčními plícemi. Krev je po průchodu oxygenátorem čerpána zpět do venózního řečiště. VA ECMO je obecně rizikovější metoda.

Literatura

- (1) Sláma O. Paliativní péče a moderní medicína. In: Gřiva M. (ed.). Paliativní péče v kardiologii. Racionální přístup u pacientů v pokročilé fázi kardiologických onemocnění. Triton. Praha; 2018.
- (2) Gřiva M. Úskalí realizace paliativní péče v kardiologii. In: Gřiva M. (ed.). Paliativní péče v kardiologii. Racionální přístup u pacientů v pokročilé fázi kardiologických onemocnění. Triton. Praha; 2018.
- (3) Lewis G, McConnell P. Ethical issues in resuscitation and intensive care. *Anaesth Intensive Care Med*. 2018;19:644–647.
- (4) Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P, Muzzarelli S, et al. End-of-life preferences of elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:752–759.
- (5) Ošťádal P, Bělohlávek J, Balík M, et al. ECMO Extrakorporální membránová oxygenace. Manuál pro použití u dospělých. 2., aktualizované vyd. Praha: Maxdorf; 2018.
- (6) Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, et al. Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). *Health Technol Assess*. 2010;14:1–46.
- (7) Ruttman E, Weissenbacher A, Ulmer H, et al. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation-assisted support provides improved survival in hypothermic patients with cardiocirculatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:594–600.
- (8) Ramanathan K. Ethical challenges of adult ECMO. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020. doi: 10.1007/s12055-020-00922-3.
- (9) Bein T, Brodie D. Understanding ethical decisions for patients on extracorporeal life support. *Intensive Care Med*. 2017;43:1510–1511. doi: 10.1007/s00134-017-4781-5.
- (10) Stephens AL, Bruce CR. Setting Expectations for ECMO: Improving Communication Between Clinical Teams and Decision Makers. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* [online]. 2018;14:120–125.
- (11) Bein T, Weber-Carstens S, Herridge M. Extracorporeal life support, ethics, and questions at the bedside: how does the end of the pathway look? *Intensive Care Med*. 2015;41:1714–1715. doi: 10.1007/s00134-015-3696-2.
- (12) Peled Y, Ram E, Shoenfeld Y. Hippocratic Oath and Heart Failure Journey: An Update on Therapies. *IMAJ*. 2020;22.

Paliativní péče v kardiologii

5

Martin Gřiva

Poselství pro praxi

- Řada kardiálních onemocnění dospěje do konečné fáze a má závažný dopad na délku a kvalitu života. Protože léčba kardiálních onemocnění obecně zlepšuje dobu přežití, zvyšuje se počet nemocných, kteří dospějí do pokročilé fáze chronického srdečního selhání.
- Významné symptomy a psychosociální obtíže se začínají objevovat v různé míře v průběhu trajektorie onemocnění.
- Paliativní péče klade důraz na pravidelné posouzení přítomnosti symptomů a multidisciplinární přístup při snaze o jejich komplexní řešení. Kromě pacienta samotného se zaměřuje i na osoby pečující.
- Pro většinu nemocných se srdečním selháním je postačující konvenční kardiologická péče a obecná paliativní péče poskytovaná základním ošetrujícím týmem s dostupností specialisty na paliativní péči, pokud je to potřeba.
- Paliativní péče není alternativou ke kardiologické péči, nýbrž integrovaný přístup je základem moderní komplexní péče o kardiologické pacienty.

5.1 Komplexní péče v kardiologii

Většina kardiovaskulárních onemocnění může postupem času dospět do syndromu chronického srdečního selhání. Přes veškerý medicínský pokrok (nebo právě díky němu) je nakonec jednou z nejčastějších příčin úmrtí ve vyspělých zemích. Svojí mortalitou i závažností symptomů se vyrovná některým onkologickým onemocněním, či je dokonce předčí. Paliativní péče je obecně přístup zaměřený na zvyšování kvality života pacientů a jejich rodin v situaci, kdy čelí život ohrožující nemoci. Proto může mít opodstatnění využití paliativních přístupů i v rámci komplexní péče v kardiologii.⁽¹⁾

V časně fázi kardiovaskulárního onemocnění se v rámci komplexní péče zaměřujeme především na postupy redukcující mortalitu. Základem je farmakologická léčba. Na prvním místě jde o inhibici systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAS), kam patří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), sartany či ARNI (angiotenzin receptor-neprilysin inhibitor) a antagonisté aldosteronu. Další klíčovou lékovou skupinou jsou betablokátory, eventuálně

v konkrétních situacích ivabradin. U diabetiků se srdečním selháním jsou vhodnou součástí léčby také inhibitory SGLT2 receptorů v ledvinách – glifloziny. Efekt na snížení mortality je zde ověřen velkými randomizovanými studiemi.⁽²⁾

Uvedené lékové skupiny mají obvykle pozitivní efekt i na zmírnění symptomů. Pokud klinické potíže přetrvávají, jsou v případě retence tekutin indikována diuretika v perorální či parenterální formě. Při progresi srdečního selhání jsou dále k dispozici digoxin, inotropika či vazodilatancia.

Při neúčinnosti farmakologické léčby je u indikovaných nemocných k dispozici resynchronizační léčba a prevence náhlé smrti pomocí implantace kardioverteru-defibrilátoru (ICD), srdeční transplantace nebo destinační léčba mechanickými srdečními podpory. Tyto postupy pomáhají nemocným snášet zátěž chronického onemocnění, zlepšují kvalitu života nebo snižují mortalitu, popřípadě obojí.

V pozdější fázi onemocnění však dochází přes veškerá výše uvedená opatření k progresi symptomů, které

jsou mnohdy refrakterní ke konvenční léčbě. V některých případech jsou akcentovány nežádoucí účinky léčby, zvyšuje se zátěž komorbiditami, pacienti jsou depresivní, nastupuje množství psychosociálních obtíží atd. Tíha chronického onemocnění dopadá na nemocného i jeho rodinu. Je evidentní, že v této fázi se hlavním cílem stává péče paliativní. Moderní koncept paliativní péče však nespočívá v náhlém ukončení kurativní léčby a jejím nahrazení terminální aplikací opiátů nebo jinou formou terapeutického nihilismu. Jde spíše o zaměření se na přítomnost symptomů, jejich pravidelné zhodnocení, na akcentaci postupů přiná-

šejících úlevu a pozitivně ovlivňujících všechny složky pacientovy osobnosti, které mohou být chronickým dlouhodobě progredujícím onemocněním postiženy, a to v míře, která odpovídá trajektorii nemoci a aktuální pokročilosti stavu. Dále jde o společnou citlivou přípravu na situaci spojenou s terminální fází života. Je šance využít příležitost společně pro budoucí čas rozhodnout důležité otázky, jako je zahájení či ukončení přístrojové podpory, resuscitace atd. V neposlední řadě se nabízí komplex opatření podporujících rodinu nemocného, respektive umírajícího. To vše zahrnuje paliativní péče.⁽³⁾

5.2 Zhodnocení symptomů

Symptomy, kterými trpí pacienti s chronickým srdečním selháním, mohou být způsobeny srdečním selháním samotným (např. dušnost, únava nebo slabost atd.), komorbiditami (např. muskuloskeletální bolest apod.), všeobecnými podmínkami nebo nežádoucími účinky léčby (např. dekonďice, nauzea, zácpa, deprese, úzkost, problémy se spánkem, zmatenost a delirium atd.). Symptomy by měly být léčeny se stejnou pozorností jako snaha o zlepšení srdeční funkce nebo prodloužení přežití. K zajištění identifikace a zacílení na konkrétní symptomy daného pacienta je nutno po symptomech pátrat systematicky. Rozšíření obvyklé anamnézy o validované nástroje ke stanovení symptomů zvyšuje desetinasobně identifikaci symptomů. Navíc opakované stanovování pomáhá v hodnocení efektivity léčby.⁽⁴⁾ Ke zhodnocení symptomů lze využít několik dostupných nástrojů (Tab. 5.1), které jsou různě zaměřené. The Kansas City Cardio-myopathy Questionnaire zaměřený na pacienty se srdečním selháním a nástroj specifický pro paliativní péči Functio-

nal Assessment of Chronic Illness Therapy–Palliative Care scale mohou být optimálně použity k hodnocení symptomů i efektivity péče.

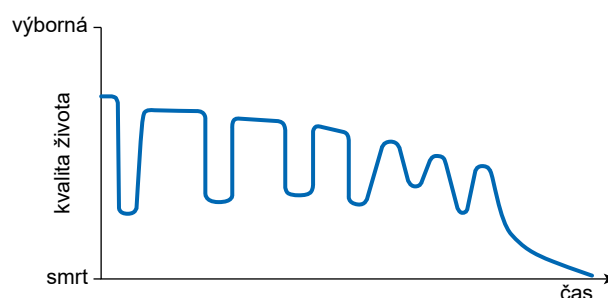
Tab. 5.1 Některé nástroje využívané k hodnocení symptomů, efektivity léčby nebo stanovení potřeb paliativní péče

Numeric Rating Scale (NRS)
Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)
Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS)
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
Kansas City Cardio-myopathy Questionnaire (KCCQ)
Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Palliative Care scale (FACIT–Pal)
Needs Assessment Tool: Progressive Disease–HF (NAT: PD–HF)

5.3 Spouštěče pro zahájení poskytování paliativní péče

Obecně jedním z hlavních problémů poskytování paliativní péče v kardiologii při typickém průběhu srdečního selhání je velmi obtížný odhad prognózy konkrétního pacienta (Obr. 5.1). Často je velmi nesnadné určit, v které části křivky průběhu onemocnění se pacient nachází. V přesnějším určení prognózy často selhává nejen klinický odhad, ale i sofistikované aplikace založené na zadání kombinace většího množství ukazatelů. Navíc zátěž symptomů u kardiologických pacientů nemusí vždy korelovat s prognózou.⁽⁵⁾

Paliativní péče by měla být zahájena časně v rámci trajektorie chronického srdečního selhání a měla by nabývat na významu s progresí onemocnění. Proto přístup založený na pravidelném stanovení potřeb a symptomů je vhodnějším modelem integrace paliativní péče do konvenční kardiologické léčby než rozeznání závěru života.



Obr. 5.1 Obecné schéma průběhu chronického srdečního selhání

Optimálním nástrojem pro stanovení potřeb validovaným pro pacienty se srdečním selháním je The Needs Assessment Tool: Progressive Disease–HF (NAT: PD–HF). Tento časově nenáročný nástroj může

pomoci identifikovat pacienty, kteří mohou mít benefit z paliativní péče.

Velmi jednoduchý minimalistický přístup v kontextu ostatních ukazatelů je tzv. „surprise question“.

Pokud si na otázku „Budu překvapen, když daný pacient v nejbližších dvanácti (či dokonce šesti) měsících zemře?“ odpovím „Nebudu“, je nejvyšší čas integrovat do komplexního přístupu také paliativní péči.

5.4 Komunikace s pacienty

Přestože hlavním cílem léčby je zlepšení funkční zdatnosti a oddálení úmrtí, je třeba si u pacientů se srdečním selháním uvědomit život omezující charakter této pozvolna progredující choroby i zvýšené riziko náhlé smrti. Citlivé, pravdivé, adekvátní a opakované sdělování pacientovi (a jeho blízkým), že trpí nevyléčitelným onemocněním s progredujícím charakterem postupně směřujícím ke smrti, ačkoliv konkrétní prognóza a průběh jsou obtížně odhadnutelné atd., je základním rámcem nejen paliativní péče, ale obecné péče o pacienta s chronickým onemocněním. Pouze na tomto podkladě může vzniknout terapeutický vztah, který ačkoliv nevede k vyléčení nemoci, může nakonec vést k vnitřnímu uzdravení, smíření, akceptování limitací medicíny a důvěře, že je děláno maximum.⁽⁶⁾

Profit z průběžné komunikace:

- Edukace ohledně selfmonitoringu a principů terapie včetně režimových opatření.
- Pacient i rodina mají možnost se připravit na další průběh nemoci.

- Není překvapení při rehospitalizacích, zdravotní personál nebývá zbytečně obviňován z chyb nebo zanedbání péče.
- Není nejistota, strach, velké množství nezodpovězených „Proč?“ vedoucích k depresi a úzkosti.
- Pacient má šanci uskutečnit některé záležitosti úřední, osobní, přání, potřeby.
- Rodina má možnost promyslet, jak to bude s péčí o příbuzného v terminální fázi.
- Lze společně plánovat rozsah péče pro období blízkého konce života (resuscitace, intubace + umělá plicní ventilace, implantace nebo deaktivace defibrilátoru apod.).

Základní přístupy ke sdělování špatné zprávy a ke komunikaci o konci života, komunikaci s pečujícími, respektive pozůstalými si musí osvojit všichni kliničtí lékaři, kteří pečují o pacienty se srdečním selháním. Vzdělávání v těchto specializovaných komunikačních dovednostech by mělo být standardem.

5.5 Zvládání symptomů

5.5.1 Léčba dušnosti, refrakterní dušnost

U nemocných s chronickým srdečním selháním může být chronická dušnost spojena s hemodynamickým stavem, myopatií kosterního svalstva a sarkopenií, chronickými nebo akutními komorbiditami. Na prvním místě by mělo být pátráno po odstranitelných příčinách a tyto specificky léčeny. Paralelně by měla být optimalizována konvenční léčba srdečního selhání podle platných doporučených postupů a/nebo léčeno konkomitantní onemocnění. Paralelně s tím by měla být využita i nefarmakologická léčba. Přiměřené cvičení pomáhá zlepšit funkční kapacitu i myopatii kosterního svalstva. Využití fyzioterapeutických postupů včetně dechového tréninku, neuroelektrická stimulace stehenního svalstva nebo použití ručního vějíře / elektrického ventilátoru či pomůcek k usnadnění chůze je považováno za potenciálně prospěšné. Mohou být vyzkoušeny relaxace, trénink dechové relaxace a jiné psychologické intervence. Léčba kyslíkem může zmírnit dušnost u hypoxemických pacientů. Dostupná data však nepodporují použití kyslíku v případech mírné hypoxemie nebo normoxemie.

Farmakologická léčba refrakterní dušnosti je založena na použití opioidů. Důkazy o účinnosti tohoto typu léčby jsou u nemocných s chronickou obstrukční

plicní nemocí (CHOPN). Data ohledně krátkodobého využití opioidů u pacientů se srdečním selháním jsou protichůdná; data pro dlouhodobé použití jsou slibná, avšak zatím neprůkazná. Většina studií na symptomatické zvládání dušnosti využívá nízkodávkovaný perorální morfin. Léčba by měla být zahájena krátkodobě působícím preparátem morfinu v dávce 2,5 mg 4× denně k dosažení vyrovnaného stavu. Alternativou je forma s modifikovaným uvolňováním v dávce 5 mg 2× denně nebo forma s prodlouženým účinkem v dávce 10 mg 1× denně. Iniciální odpověď (pokud je přítomna) se dostaví během 24 h, avšak maximum účinku může narůstat po dobu jednoho týdne (až zdvojnásobení efektu). Proto by se v případě nedostatečného efektu mělo se zvyšováním dávky počkat minimálně jeden týden. Maximální dávka by neměla překročit 30 mg/24 h (nebo ekvivalentní dávku jiného opioidu) – tato dávka by podle dat u pacientů s CHOPN neměla zvyšovat mortalitu nebo nutnost přijetí do nemocnice. V případě významné renální insuficience (GFR < 30 ml/min) bychom se měli morfinu vyhnout nebo jej použít s opatrností či převést pacienta na jiný opioid. Jiné opioidy jsou někdy používány pro zvládání dušnosti, avšak v indikaci srdečního selhání zatím nejsou publikována adekvátně

silná placebem kontrolovaná data kromě oxykedonu, u kterého nebyl prokázán benefit nad placebem.⁽⁴⁾

Recentní nezávislý přehled účinku benzodiazepinů demonstroval nedostatek důkazů pro nebo proti jejich použití. Žádná ze studií není provedena u pacientů se

srdečním selháním. Pro možné nežádoucí účinky je doporučována opatrnost. Benzodiazepiny, pokud vůbec, by měly být použity jako lék druhé nebo třetí linie, u akutních epizod, kde ostatní opatření neuspěla a úzkost signifikantně zhoršuje utrpení.

5.5.2 Bolest

Prevalence bolesti narůstá s věkem a funkční třídou NYHA (89 % ve skupině NYHA IV) a souvisí s polymorbiditou pacientů. Neléčená bolest vede ke zhoršení kvality života, k nárůstu počtu rehospitalizací, k vyčerpání, depresi. Bolest může být ischemická nebo nekardiální.

V případě refrakterní anginy pectoris může být zvážena míšní stimulace. V případě nutnosti léčby i. v. opioidy je nutno mít na paměti, že může dojít ke zpomalení vyprazdňování žaludku. To může způsobit zpomalenou absorpci perorálně podaných protidestickových léků.

V případě chronické nenádorové bolesti jsou preferovány nefarmakologické postupy v kombinaci s ne-

opiátovými analgetiky. U pacientů se srdečním selháním je nutno vyhnout se nesteroidním antiflogistikům, která zhoršují retenci tekutin. Data týkající se dlouhodobého podávání silných opioidů při chronické nenádorové bolesti u pacientů se srdečním selháním jsou limitovaná a nekonzistentní, navíc je zde riziko nežádoucích účinků a závislosti. Opioidy by měly být zváženy, pouze pokud bolest přetrvává i přes podávání neopiátových analgetik, jejich podání by mělo být co nejkratší v co nejnížší dávce. V případě významné renální insuficience je nutno místo morfinu podávat methadon, buprenorfin nebo fentanyl.

5.5.3 Deprese a úzkost

Prevalence deprese u populace s pokročilým srdečním selháním je až 70%. V kontrastu k tomu prevalence úzkosti je u lidí se srdečním selháním podobná jako u ostatní populace.⁽⁴⁾

Deprese významně zhoršuje kvalitu života a je nezávislým negativním prognostickým faktorem; vede ke zhoršení sebeobsluhy, adherence k léčbě, k progresi dekontace, nárůstu hmotnosti, zhoršení funkční zdatnosti a častějšímu kouření. Symptomy deprese se často překrývají se symptomy srdečního selhání a vzniká tak za-

čarovaný kruh. U všech pacientů se srdečním selháním by mělo být diagnostikováno, zda mají depresi, a tato by měla být adekvátně léčena. Léčba by měla být zajištěna multidisciplinárně. Z nefarmakologických přístupů lze vyzkoušet kognitivně behaviorální terapii a aerobní tělesný trénink. Pokud je nutná farmakologická intervence, pak se jako nejbezpečnější varianta u pacientů se srdečním selháním jeví skupina SSRI a alfa₂-antagonisté (mirtazapin). Nutno však mít na paměti, že v některých případech může dojít k prodloužení QT intervalu.

5.6 Implantabilní přístroje v kardiologii

5.6.1 Postoj z hlediska etiky a legislativy

V souvislosti s blížícím se koncem života se u pacienta většinou mění cíle a preference týkající se zdravotní péče. Ponechání ICD v aktivním stavu se všemi jeho funkcemi může v některých případech prodloužit umírání nebo v terminální fázi významně zhoršit kvalitu života kvůli opakovaným bolestivým výbojům.

Primárním cílem stojícím za úvahou o deaktivaci ICD musí být vždy respekt k pacientovu právu na život i právu na důstojné umírání s limitací všech terapeutických výkonů zvyšujících stres, bolest a úzkost v závěrečné fázi života. Odnětí život prodlužující přístrojové léčby na konci života je často kontroverzní, a ačkoliv deaktivace ICD je všeobecně akceptovaná, ne každý pacient či zdravotnický pracovník s ní souhlasí. Důvody nesouhlasu mohou být různé. Jednou z častých obav je strach z eutanazie, tedy že deaktivace ICD, nebo i jiné podobné jednání, by mohla vzbudit podezření z ní. Tato obava vychází z představy, že ten, kdo přístrojovou podporu odnímá, vstupuje aktivně

do kauzálního řetězce končícího úmrtím pacienta. Odnímání (nebo nenasazování) přístrojové podpory je však v medicíně podmíněno především aktuálním cílem péče. Jde o stav, kterého chce pacient v součinnosti s lékařem ve své situaci dosáhnout. Tím, že žijeme v pluralistické společnosti, nelze očekávat, že jsou cíle péče automaticky shodné nebo alespoň velmi podobné u velké části populace. Proto je nutné, aby byl cíl péče s konkrétním pacientem vždy objasněn. Pro rozhodování o další strategii léčby je to zcela zásadní moment.

Na rozdíl od eutanazie nebo tzv. asistované sebevraždy, které jsou realizovány za účelem úmrtí a kde bezprostřední příčinou smrti je lékařem provedená intervence (poskytnutá, předepsaná nebo přímo podaná), je deaktivace ICD výkonem, který nevede k bezprostřednímu úmrtí pacienta. Samotné úmrtí není záměrem deaktivace. Pokud tento pacient s různě dlouhým časovým odstupem umírá, příčinou smrti je základní

onemocnění a přidružené komplikace. V tomto smyslu je mezi deaktivací ICD a eutanazií nebo asistovanou sebevraždou zásadní rozdíl.

Z pohledu současného českého práva pak platí, že lékař je oprávněn deaktivovat ICD tehdy, jedná-li se o nepřiměřenou a neúčelnou léčbu, respektive z pohle-

du pacienta (nebo pacientem zvoleného zástupce nebo soudně jmenovaného opatrovníka) o léčbu již nepřispívající aktuálně stanoveným cílům péče – tj. když další činnost ICD je kontraindikována, neboť již nepředstavuje zdravotní péči poskytovanou na náležité odborné úrovni a nevede k prodloužení života pacienta.

5.6.2 Zhodnocení pacienta a jeho způsobilosti pro učinění rozhodnutí

Celkové zhodnocení pacienta musí předcházet dalším krokům spojeným s deaktivací ICD. Pro tyto účely jsou vyvinuty různé škály a nástroje (např. test kognitivních funkcí – Mini Mental State Exam – MMSE). Hodnocení nás informuje o stupni kompetence pro komplexní rozhodnutí.⁽⁷⁾ Vždy je nutno zaznamenat do zdravotnické dokumentace názor lékaře, zda je pacient schopen porozumět diskusi o deaktivaci ICD, zda je emočně schopen zvládnout situaci a zda je způsobilý udělat zá-

važné rozhodnutí. Někteří pacienti vylučují jakoukoliv komunikaci na téma deaktivace ICD. Tento postoj je nutno ctít a přistupovat k tématu vždy citlivě. Během konverzace by mělo být lékařem orientačně zhodnoceno, zda za neadekvátní touhou po deaktivaci ICD nestojí případná deprese, která deformuje pacientův náhled na realitu. Pacient požadující deaktivaci některé z funkcí ICD by měl vědět, že má možnost toto své rozhodnutí kdykoliv změnit.

5.6.3 Komunikace s pacientem na téma deaktivace ICD

Diskuse s pacientem a jeho rodinou o potencionálních situacích, kdy by mohla být zvážena deaktivace ICD, by měla být otevřena již před implantací. Možnost, podmínky a způsob deaktivace by jednoznačně měly být zahrnuty i do informovaného souhlasu podepsovaného před implantací ICD. Každopádně je důležité otevřít toto téma včas – kromě doby implantace také v období závažnějších změn zdravotního stavu, avšak ještě před jeho terminální deteriorací. Během této komunikace je přítomnost rodiny nebo blízkého člověka více než

žádoucí. Při rozdílných postojích pacienta a jeho rodiny má vždy přednost přání pacienta, pokud je kompetentní pro závažná rozhodnutí ve výše uvedeném smyslu.

Deaktivace ICD nemůže být považována za čistě technický výkon. Vždy má být zvažována v kontextu trpícího pacienta, jeho rodiny a pečujících. Proto i v momentu deaktivace by pacient neměl být osamělý a je doporučena přítomnost blízké osoby, která je pacientovi oporou v rozhodnutí, v okamžiku deaktivace i v období po ní.

5.6.4 Logistika deaktivace

Jakékoliv pracoviště implantující ICD by mělo mít jasně definovaný proces deaktivace. Ačkoliv technické řešení spadá nejčastěji do kompetence elektrofyziologa, není vhodné ani nutné, aby byl za diskusi o deaktivaci a finální rozhodnutí zodpovědný pouze on. Na základě informovaného nesouhlasu pacienta s další činností ICD deaktivaci indikuje a je za ni zodpovědný lékař, který je v daném období pacientovi v jeho aktuální zdravotní situaci nejbližší. Pouze v případě, že tento lékař není schopen sám toto pacientovo rozhodnutí posoudit a indikovat deaktivaci, může konzultovat nebo požádat o spolupráci elektrofyziologa nebo kardiologa. V případě, že se jedná o umírajícího pacienta, který není schopen vyslovit svou vůli, nese psal dříve vyslovené přání ani nemá zvoleného zástupce či jmenovaného opatrovníka, je možné indikovat deaktivaci, lze-li další činnost ICD důvodně považovat za léčbu nepřiměřenou aktuálním cílům, neboť může prokazatelně zvýšit pacientovo utrpení.

Žádost o deaktivaci ICD musí být zapsána ve zdravotnické dokumentaci pacienta ještě před jejím provedením formou INFORMOVANÉHO NESOUHLASU s další činností ICD podepsaného pacientem. Pouze v emergentních situacích stačí verbální informovaný

NEsouhlas pacienta, který je následně nejpozději do 24 h detailně popsán a zaznamenán do zdravotnické dokumentace pacienta, záznam podepíše i svědek.

Je doporučeno, aby deaktivaci zařízení technicky provedl kardiolog se zkušeností s programováním ICD nebo biomedicínský inženýr s příslušnou specializovanou způsobilostí pod dohledem indikujícího lékaře, který nese za rozhodnutí zodpovědnost. Kdykoliv je to možné, měla by deaktivace proběhnout za přítomnosti člena rodiny nebo osoby pacientovi blízké.

Stran vlastního programování je třeba zvážit následující: obecně je žádoucí v terminální fázi života vyhnout se bolesti způsobené výbojem. Toho je dosaženo přeprogramováním ICD a deaktivací léčby arytmií pomocí výboje. K nebolestivé léčbě komorových tachyarytmií rychlejší frekvencí stimulace („antitachycardia pacing“ – ATP) je nutno přistupovat individuálně. V případě rychlých komorových tachykardií s potenciálem způsobení náhlé smrti lze o deaktivaci této funkce uvažovat u pacientů v terminálním stavu prožívajících utrpení v souvislosti se základním onemocněním. Deaktivace ATP v těchto případech umožní vyhnout se prodloužování pacientova utrpení. V souvislosti s pomalými komorovými tachykardiemi, které pravděpodobně

nemají potenciál způsobit náhlou smrt, dochází většinou k progresi symptomů chronického srdečního selhání. V takovém případě je doporučeno deaktivovat pouze možnost výbojů. Ponechání ATP funkce je zde naopak žádoucí.

Funkce kardiostimulátoru je vždy ponechána. Pacienti v těchto případech většinou nejsou na kardiostimulátoru dependentní a případné bradykardie by vedly ke zhoršení symptomů chronického srdečního selhání, a tedy ke zhoršení kvality života. Navíc kardiostimulace není bolestivá. Naopak u zcela dependentních pacientů by deaktivace kardiostimulátoru vedla k bezprostřednímu úmrtí, což je v rozporu s českým právním řádem.

Resynchronizační funkce není bolestivá a redukuje symptomy srdečního selhání. Proto by resynchronizační funkce přístroje měla být vždy zachována.

V emergentních situacích, kdy je pacient v průběhu terminální fáze života vystaven množství bolestivých výbojů („arytmická bouře“) a není dostupná okamžitá deaktivace přeprogramováním, lze nad ICD přiložit magnet odpovídající velikosti, což dočasně vyřadí z funkce antitachykardickou léčbu přístrojem.

V případě ukončení domácího telemonitoringu je nutné tento krok řešit v součinnosti s centrem, které telemonitoring zajišťuje.

Konkrétní součásti informovaného nesouhlasu, logistiku deaktivace i postup v případě, že má pacient sepsané dříve vyslovené přání, stanovil svého zástupce pro rozhodování o zdravotní péči nebo mu byl jmenován opatrovník, podrobně uvádí odpovídající doporučený postup České kardiologické společnosti.⁽⁸⁾

5.7 Předběžné plánování péče

Předběžné plánování péče je proces, který umožňuje individuálně definovat cíle a preference pro budoucí léčení a péči, diskutovat tyto cíle a preference s rodinou i poskytovateli zdravotních služeb a zaznamenat a zhodnotit tyto preference pro případ ztráty rozhodovací kapacity. Praktickým výsledkem tohoto procesu je nejen diskuse o preferencích v závěru života, realizace dokumentu „dříve vyslovená přání“, ale také nižší počet rehospitalizací v závěru života. U kardiologických pacientů je tento proces méně využíván, avšak překo-

nání bariér a rozhovory na toto téma vedou obvykle k pocitu úlevy u pacienta a přesvědčení, že může lépe kontrolovat péči, kterou dostává. Opakovaná komunikace s pacientem a jeho blízkými o tom, co je aktuálním cílem péče, by měla být součástí standardní léčby u člověka s chronickým srdečním selháním. Rozhovory na toto téma mohou probíhat v kterékoliv fázi života, respektive v kterékoliv fázi chronického progresivního onemocnění, optimálně dříve než později. Cíl péče je nutno pravidelně aktualizovat v dokumentaci.

5.8 Úprava terapie

Změna cíle péče by měla souviset i s přehodnocením stávající léčby – úsilí se soustřeďuje na zlepšení komfortu trpícího a jeho blízkých a úlevu od symptomů. Měla by být ukončena léčba, která má významné nežádoucí účinky nebo má za cíl dlouhodobé zlepšení prognózy. Rutinní vysazování konvenční léčby srdečního selhání je nevhodné (mnohé z lékových skupin mají zároveň symptomatický efekt). Dávkování, eventuálně jejich

vysazení, by mělo být šité na míru konkrétní situaci a s ohledem na nežádoucí účinky. Může být zváženo podání i. v. inotropik, které zmírňují symptomy a zlepšují kvalitu života. Ve fázi aktivního umírání by tato léčba již měla být ukončena. Při zlepšení stavu je nutno opět léčbu přehodnotit, je možno se vrátit k některým vysazeným lékům, postupně ukončit podávání opiátů a podobně.^(9, 10)

5.9 Provádění paliativní péče

Paliativní péče je rozdělena na obecnou a specializovanou. Obecnou paliativní péči poskytuje obvykle ošetřující personál blízký v dané chvíli pacientovi (kardiolog, lékař primární péče, geriatr atd). Podmínkou je alespoň základní pochopení principů paliativní péče. V případě, že obecná paliativní péče nedokáže naplnit potřeby pacienta, měla by být dostupná specializovaná paliativní péče. Specializovanou paliativní péči zajišťuje multidisciplinární tým, jehož členové mají vzdělání v jednotlivých okruzích problematik souvisejících s po-

ročilým onemocněním (lékař se specializací paliativní medicína, sestra, psycholog, sociální pracovník, fyzioterapeut, kaplan, eventuálně nutricionista, klinický farmakolog, logoped, etik). V optimálním případě je paliativní péče zajišťována paralelně s péčí specifickou pro dané onemocnění.

Závěr

Pro většinu nemocných se srdečním selháním je postačující konvenční kardiologická péče a obecná paliativní péče poskytovaná základním ošetřujícím týmem s dostupností specialisty na paliativní péči, pokud je to potřeba. Nejdůležitějším krokem je snaha o průběžné

rozpoznávání potřeb pacienta se zaměřením na všechny dříve zmíněné oblasti. Paliativní péče není alternativou ke kardiologické péči, nýbrž integrovaný přístup je základem moderní komplexní péče o kardiologické pacienty.

Literatura

- (1) Vítovec J, Gřiva M. Paliativní péče v kardiologii. In: Tábořský M, Kautzner J, Linhart A. Kardiologie I. + II. 2. vyd. Praha: Mladá fronta; 2018.
- (2) Spinar J, Hradec J, Spinarova L, Vítovec J. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa*. 2016;58:530–568.
- (3) Gřiva M, Loucka M, Stastny J. Palliative care in cardiology. *Cor Vasa*. 2015;57:e39–e44.
- (4) Sobanski PZ, Alt-Epping B, David C, et al. Palliative care for people living with heart failure: European Association for Palliative Care Task Force expert position statement. *Cardiovasc Res*. 2019;6. doi: 10.1093/cvr/cvz200. [Epub ahead of print.]
- (5) Goodlin SJ. Palliative care in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:386–396.
- (6) Gřiva M (ed.). Paliativní péče v kardiologii. Praha: Triton; 2018.
- (7) Kabelka L. Geriatrická paliativní péče. Praha: Mladá Fronta; 2017.
- (8) Gřiva M, Tábořský M, Krejčíková H, Matějek J. Doporučení pro deaktivaci implantabilních kardioverterů-defibrilátorů u pacientů v terminální fázi života. Společný dokument odborných společností: České kardiologické společnosti, z.s.; České společnosti paliativní medicíny ČLS JEP; České gerontologické a geriatrické společnosti ČLS JEP. *Cor Vasa*. 2019;61:e238–244. doi: 10.33678/cor.2019.017.
- (9) Narayan SW, Nishtala PS. Discontinuation of preventive medicines in older people with limited life expectancy: a systematic review. *Drugs Aging*. 2017; 34:767–776.
- (10) Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, et al. Palliative care in heart failure: The PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:331–341.

Rejstřík

A

aktivita fyzická 3, 9
algoritmus 45, 47–54
algoritmy klinické 48, 54
alkohol 2, 3, 8, 9
analýza
– dat statistická 21–24, 28, 45
– přežití 21, 40, 42, 44
– ROC 21, 41, 42
ANOVA 33, 38, 39

B

bolest 53, 54, 64, 66, 67

C

cesty kritické 48

Č

Česká kardiologická společnost 49, 54, 68

D

deaktivace ICD 66–68
deprese 64–67
diabetes mellitus 1–3, 6, 9, 10, 22, 52, 63
doporučení klinická 48
dušnost 50, 54, 64, 65

E

ECMO 57, 59, 60
Evropská kardiologická společnost 3, 49, 54

G

graf krabicový 25–27, 30, 35

H

histogram 24, 26, 30
hypotéza
– alternativní 36, 38
– nulová 36–39

CH

cholesterol LDL 2, 3
choroba srdeční ischemická (ISCH)
– incidence 2, 14, 16, 17
– úmrtnost 1, 2, 9, 10, 13
chyba
– I. druhu 36–38
– II. druhu 36, 37

I

infarkt myokardu akutní 16, 49
interval spolehlivosti 24, 25, 27, 29, 34, 35, 41, 43

K

koeficient korelační 39, 40
komunikace 21, 57, 58–60, 65, 67, 68
kouření 1–3, 7, 10, 66
křivka Gaussova 21, 28

M

medián 3, 5, 7, 9, 11, 16, 17, 21, 25–27, 30, 31, 36, 39, 42
medicína založená na důkazech 48
model proporcionálních rizik Coxův 21, 40, 42, 43, 44

O

obezita 2, 3, 7, 9, 10
odhad Kaplanův-Meierův 21, 42
onemocnění kardiovaskulární (KVO)
– rizikové faktory 1–3, 7, 9, 10, 13
– úmrtnost 1, 2, 10, 11, 13

P

péče paliativní 57, 63–65, 68, 69
poměr šancí 35, 40, 42, 43
princip autonomie 57, 58
protokoly klinické 48
průměr 21, 22, 24, 26–32, 35, 36, 38
příhody cévní mozkové – incidence 2, 17
přístup paternalistický 58

R

regrese
– lineární 40
– logistická 21, 40–43
reprezentativnost 22, 23
riziko/rizika
– poměr 35, 42–44
– relativní 35, 43
rozdělení
– modelové 28–32, 35, 36, 37, 39
– normální 21, 22, 26, 28–33

S

selhání srdeční chronické 49, 51, 59, 63, 64, 65, 68
síla testu 30, 36, 37
statistika popisná 26, 29, 34–36, 42
studie Framinghamská 1, 2
studie klinické randomizované 24, 47, 48, 54, 63, 65
surprise question 57, 65
symptomy
– hodnocení 64
– zvládání 65

Š

šok kardiogenní 59, 60

T

test/testy
– Fisherův přesný 39, 40
– neparametrické 26, 30, 37–39
– nepárové 37–39
– parametrické 26, 37–39
– párové 37–39
– statistické 29, 36–40, 42
– t 36, 37–40
testování
– mnohonásobné 38
– normality 30
tlak krevní 1–4, 9, 10, 24, 25, 35, 36
transformace logaritmická 31, 32

V

variabilita 23, 31, 34–37, 40
vzorkování 23, 24

Z

zkušenosti klinické 47, 48



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



KARDIOLOGIE

Miloš Tábořský, Josef Kautzner, Aleš Linhart
Robert Hatala, Eva Gonçalvesová, Peter Hlivák (eds.)



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



**II. Vyšetřovací metody
v kardiologii**

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.,
prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., prof. MUDr. Robert Hatala, CSc.,
doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., MUDr. Peter Hlivák, Ph.D.**

KARDIOLOGIE

II. Vyšetřovací metody v kardiologii

Editoři knihy:

prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.,
prof. MUDr. Robert Hatala, CSc., doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., MUDr. Peter Hlivák, Ph.D.

Kolektiv autorů (II. svazku):

MUDr. Jan Baxa, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D., doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kamínek, Ph.D., MUDr. Jan Kaňovský, Ph.D., MUDr. Dana Kautznerová,
MUDr. Radka Kočková, Ph.D., prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., doc. MUDr. Petr Peichl, Ph.D.,
MUDr. Jiří Plášek, Ph.D., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., doc. MUDr. Josef Štásek, Ph.D.,
doc. Ing. Jaroslav Tintěra, CSc., Ph.D., doc. MUDr. Vladimír Tuka, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

Recenzenti:

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Kapitola 12 byla připravena s podporou MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.,
Česká kardiologická společnost, z.s.

© Česká kardiologická společnost, z.s., 2021

Cover Design © Antonín Plicka, Grada Publishing, a.s., 2021

Cover Illustration © Profimedia.cz, 2020, Small Worlds V, 1922



Všechny použité obrázky a videa pocházejí z archivu autorů, pokud není uvedeno jinak.

Obrázky 14.21 a 14.31 překreslil a upravil Jiří Hlaváček.

Vydala Česká kardiologická společnost, z.s.

Redakční, grafickou, textovou, digitální úpravu a výhradní distribuci zajistila

jako svou 7917. publikaci Grada Publishing, a.s., 2021

U Průhonu 22, Praha 7

Odpovědná redaktorka Mgr. Daniela Kučmašová

Grafická úprava Antonín Plicka

Sazba a zlom Antonín Plicka, Artedit s. r. o., Jan Šístek

Počet stran 360 (II. svazek)

Praha 2021

Vytisklo TISK CENTRUM s.r.o., Moravany u Brna

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplyvají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4072-5 (pdf)

ISBN 978-80-271-1439-9 (print)

Editori

prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc.

Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc, I. interní klinika – kardiologická

prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika kardiologie

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie

prof. MUDr. Robert Hatala, CSc.

Národní ústav srdečných a cévních chorob a Lékařská fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Klinika kardiologie a angiologie, Oddelenie arytmií a kardiostimulácie

doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc.

Národní ústav srdečných a cévních chorob a Lékařská fakulta Univerzity Komenského, Kardiologická klinika, Oddelenie pre zlyhávanie a transplantáciu srdca

MUDr. Peter Hlivák, Ph.D.

Národní ústav srdečných a cévních chorob a Lékařská fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Klinika kardiologie a angiologie, Oddelenie arytmií a kardiostimulácie

Autoři (II. svazku)

MUDr. Jan Baxa, Ph.D.

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, Klinika zobrazovacích metod

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, Klinika zobrazovacích metod

doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Interní kardiologická klinika

prof. MUDr. Milan Kamínek, Ph.D.

Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc, Klinika nukleární medicíny

MUDr. Jan Kaňovský, Ph.D.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Interní kardiologická klinika

MUDr. Dana Kautznerová

Institut klinické a experimentální medicíny, Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie, Oddělení CT a MR

MUDr. Radka Kočková, Ph.D.

Nemocnice Na Homolce, Kardiochirurgické oddělení, Centrum pro vrozené vady v dospělosti

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie

doc. MUDr. Petr Peichl, Ph.D.

Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika kardiologie

MUDr. Jiří Plášek, Ph.D.

Fakultní nemocnice Ostrava, Kardiovaskulární oddělení
Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika kardiologie

prof. MUDr. Jindřich Špíňar, CSc.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, I. interní kardioangiologická klinika

doc. MUDr. Josef Štásek, Ph.D.

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, I. interní kardioangiologická klinika

doc. Ing. Jaroslav Tintěra, CSc., Ph.D.

Institut klinické a experimentální medicíny, Základna radiodiagnostiky a intervenční kardiologie, Oddělení CT a MR

doc. MUDr. Vladimír Tuka, Ph.D.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, Centrum sportovní kardiologie

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, I. interní kardioangiologická klinika

Recenzenti

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná
fakultní nemocnice v Praze, II. interní klinika –
klinika kardiologie a angiologie

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni
a Fakultní nemocnice Plzeň, II. interní klinika

Seznam svazků Kardiologie

- I. Základní elementy kardiovaskulárních onemocnění
- II. Vyšetřovací metody v kardiologii
- III. Aterosklerotická a žilní onemocnění
- IV. Srdeční selhání
- V. Arytmologie

- VI. Chlopenní vady
- VII. Kardiomyopatie
- VIII. Preventivní kardiologie
- IX. Plicní kardiovaskulární onemocnění
- X. Kardiovaskulární onemocnění v definovaných populacích

Poznámky redakce

1. Některé kapitoly jsou doplněny odkazy na videa, která si můžete prohlížet „on-line“. V tištěné knize k tomu využijete QR kódy. V elektronické podobě publikace využijete nejlépe přímý „prolink“ na příslušné video.
2. Odborný text je číslován průběžně ve všech svazcích arabskými číslicemi. Římskými číslicemi jsou označeny seznamy autorů, seznamy zkratk, obsahy, předmluvy editorů, případně další.

Obsah

Seznam zkratk	XIII
6. Propedeutika kardiovaskulárních onemocnění (Jiří Vítovec, Jindřich Špinar)	73
6.1 Základní kardiovaskulární anamnéza	74
6.1.1 Rodinná anamnéza (RA)	74
6.1.2 Osobní anamnéza (OA)	74
6.1.3 Pracovní a sociální anamnéza (PA a SA)	74
6.1.4 Farmakologická anamnéza (FA)	74
6.2 Nynější onemocnění a nejčastější kardiální příznaky	74
6.2.1 Dušnost (dyspnoe)	75
6.3 Bolesti na hrudi	76
6.4 Bušení srdce (palpitace)	77
6.5 Kašel (tussis)	77
6.6 Méně běžné srdeční symptomy	77
6.6.1 Nausea a zvracení	77
6.6.2 Polyurie	77
6.6.3 Pocit plnosti v hrdle a bolest v pravém horním kvadrantu břicha	77
6.6.4 Pulzace v hrdle spojené s tachykardií	78
6.7 Fyzikální vyšetření	78
6.7.1 Pohled – inspekce	78
6.7.2 Pohmat – palpace	79
6.7.3 Poklep – perkuse	80
6.7.4 Poslech – auskultace	80
7. Elektrokardiografie (Petr Peichl)	85
7.1 Historie EKG	85
7.1.1 Elektrofyziologický podklad EKG	85
7.1.2 Klinická interpretace skupin svodů	87
7.1.3 Typy záznamu EKG	88
7.1.4 Standardy v EKG přístrojích	89
7.2 Normální elektrokardiogram	89
7.2.1 Srdeční frekvence	89
7.2.2 Srdeční rytmus	89
7.2.3 Interval PQ	89
7.2.4 Interval QT	91
7.2.5 Vlna P	91
7.2.6 Komplex QRS	92
7.2.7 ST úsek a vlna T	92
7.3 Abnormality EKG křivky	92
7.3.1 Síňové abnormality	92
7.3.2 Zvětšení srdečních komor	95
7.3.3 Poruchy nitrokomorového vedení	95
7.3.4 Komorová preexcitace	99
7.4 Ischemie a infarkt myokardu	100
7.4.1 EKG změny při ischemii	100
7.5 EKG u arytmií	107
7.5.1 Bradyarytmie	107
7.5.2 Supraventrikulární tachyarytmie	112
7.5.3 Komorové tachyarytmie	116
7.6 EKG u iontové dysbalance	121
8. Echokardiografie (Aleš Linhart)	123
8.1 Fyzikální principy ultrazvuku	123
8.1.1 Princip ultrazvukového vlnění	123
8.1.2 Interakce mezi vlněním a prostředím	124
8.1.3 Princip ultrazvukové sondy	125
8.1.4 Rozlišovací schopnost ultrazvuku	125
8.1.5 Zobrazovací možnosti a konstrukce ultrazvukového obrazu	125
8.1.6 Principy dopplerovské echokardiografie	126
8.1.7 Deformační analýza myokardu	130

8.2	Technika echokardiografického vyšetření	132
8.2.1	Transtorakální vyšetření	132
8.2.2	Transezofageální vyšetření	143
8.3	Hodnocení struktury a funkce srdečních oddílů	148
8.3.1	Vyšetření levé komory	148
8.3.2	Stanovení srdečního výdeje	159
8.3.3	Vyšetření levé síně	160
8.3.4	Vyšetření pravostranných oddílů	161
8.3.5	Echokardiografický odhad tenze v plicnici	163
8.4	Echokardiografický obraz plicní hypertenze	166
8.5	Echokardiografie u nemocných s ischemickou chorobou srdeční	169
8.5.1	Přínos echokardiografie u akutních koronárních syndromů	169
8.5.2	Komplikace akutního infarktu myokardu	170
8.5.3	Přínos echokardiografie u nemocných s anginou pectoris	172
8.5.4	Chronické poškození levé komory ischemické etiologie	172
8.6	Echokardiografie kardiomyopatií a myokarditid	172
8.6.1	Dilatační kardiomyopatie	172
8.6.2	Hypertrofická kardiomyopatie	173
8.6.3	Restriktivní kardiomyopatie	176
8.6.4	Arytmogenní kardiomyopatie pravé komory	177
8.6.5	Myokarditidy	178
8.7	Echokardiografie u nemocných s arteriální hypertenzí	178
8.8	Hodnocení srdečních chlopní a chlopenního aparátu	180
8.8.1	Mitrální chlopeň	180
8.8.2	Aortální chlopeň	189
8.8.3	Trikuspidální chlopeň	197
8.8.4	Chlopeň plicnice	199
8.8.5	Chlopenní náhrady	200
8.8.6	Endokarditidy	203
8.9	Onemocnění perikardu	204
8.9.1	Anatomie perikardu	204
8.9.2	Perikardiální výpotek	204
8.9.3	Konstriktivní perikarditida	206
8.10	Intrakardiální útvary a jiné zdroje periferních embolizací	207
8.10.1	Intrakardiální tromby	208
8.10.2	Foramen ovale patens a paradoxní embolizace	210
8.10.3	Ostatní zdroje periferních embolizací	211
8.10.4	Srdeční tumory	211
8.11	Onemocnění aorty	213
8.11.1	Normální nálezy	213
8.11.2	Dilatace, aneuryzma hrudní aorty	213
8.11.3	Aneuryzma Valsalvova sinu	214
8.11.4	Akutní aortální syndromy	214
8.11.5	Aortální ateroskleróza	216
8.11.6	Koarktace aorty	216
8.12	Vrozené vývojové vady srdce v dospělosti	217
8.12.1	Obecné principy hodnocení vrozených vývojových vad	217
9.	Magnetická rezonance v kardiologii (Dana Kautznerová, Jaroslav Tintěra, Radka Kočková)	223
9.1	Teoretická část	224
9.1.1	Základní principy MRI	224
9.1.2	Vznik MR obrazu	226
9.1.3	Tomograf magnetické rezonance	226
9.1.4	Sekvence pro kardiologické MRI	226
9.2	Klinická část	236
9.2.1	Měření objemu a funkce srdečních komor	236
9.2.2	Ischemická choroba srdeční (ICHS)	236
9.2.3	Kardiomyopatie	240
9.2.4	okarditida a střežavá onemocnění myokardu	242
9.2.5	Nádory srdce a nitrosrdeční útvary	243
9.2.6	Chlopenní vady	245
9.2.7	Onemocnění perikardu	246
9.2.8	Onemocnění aorty	246
9.2.9	Vrozené vady srdce	246
10.	Výpočetní tomografie srdce (Jan Baxa, Jiří Ferda)	251

10.1	Technika vyšetření	251
10.1.1	Akvizice dat	251
10.1.2	Aplikace kontrastní látky	252
10.1.3	Hodnocení a postprocessing	253
10.1.4	Příprava pacienta	254
10.2	Zobrazení koronárního řečiště	255
10.2.1	Koronární ateroskleróza	256
10.2.2	Klinické využití	257
10.2.3	Kalciové skóre	261
10.2.4	Anomálie koronárních tepen	262
10.3	Zobrazení stavů po revaskularizaci	264
10.3.1	Zobrazení koronárních stentů	264
10.3.2	Zobrazení koronárních bypassů	265
10.4	Zobrazení srdečních oddílů a myokardu	270
10.4.1	Morfologické hodnocení	270
10.4.2	Hodnocení dynamiky	272
10.4.3	Perfuzní zobrazení	273
10.5	Zobrazení srdečních chlopní, hrudní aorty a perikardu	274
10.5.1	Zobrazení chlopní	274
10.5.2	Zobrazení hrudní aorty	277
10.5.3	Zobrazení perikardu	280
11.	Nukleární kardiologie (Milan Kamínek)	283
11.1	Princip zátěžového zobrazení myokardiální perfuze	284
11.2	Zátěžové techniky	286
11.2.1	Fyzická dynamická zátěž	286
11.2.2	Farmakologická zátěž	286
11.3	Perfuzní radiofarmaka používaná v nukleární kardiologii	287
11.4	Hodnocení gated SPECT	288
11.4.1	Hodnocení perfuze	288
11.4.2	Hodnocení funkce levé komory	290
11.5	Indikace SPECT	294
11.6	Další perspektivy radionuklidového zobrazování myokardu	302
11.6.1	Gated SPECT myokardu	302
11.6.2	PET myokardu	302
11.6.3	Dynamický PET a SPECT	303
11.6.4	SPECT/CT	303
12.	Srdeční katetrizace, intravaskulární zobrazovací metody (Petr Kala, Jan Kaňovský)	307
12.1	Historie	308
12.2	Popis diagnostické srdeční katetrizace	309
12.3	Koronární angiografie – koronarografie a levostranná ventrikulografie	311
12.4	Funkční hodnocení koronárního postižení	316
12.4.1	Prognóza a rozsah ischemie	316
12.4.2	FFR a iFR	316
12.4.3	Měření intrakoronárního průtoku – CFR	323
12.4.4	Hodnocení mikrocirkulace – IMR	324
12.5	Intravaskulární zobrazovací metody	324
12.5.1	Historie intravaskulárních zobrazovacích metod	324
12.5.2	Intravaskulární ultrazvuk (IVUS)	325
12.5.3	Optická koherentní tomografie (OCT)	327
12.5.4	Blízká infračervená spektroskopie (NIRS)	330
12.5.5	Srovnání intravaskulárních zobrazovacích metod	332
13.	Základy hemodynamických měření (Josef Štásek)	335
13.1	Měření tlaků	335
13.1.1	Morfologie tlakových křivek	336
13.2	Hemodynamické hodnocení chlopních vad	343
13.2.1	Aortální stenóza	344
13.2.2	Mitrální stenóza	347
13.3	Měření průtoků	349
13.3.1	Měření srdečního výdeje	349
13.4	Měření vaskulární rezistence	350
13.5	Měření intrakardiálních zkratů	351
13.5.1	Indikátorové diluční křivky	351

14. Zobrazovací metody v elektrofyziologii (Jiří Plášek)	355
14.1 Základní pojmy	356
14.1.1 Mapování	356
14.1.2 Signál a potenciály	356
14.2 Skiaskopické metody zobrazení	360
14.3 Multidetektorové CT	363
14.3.1 MDCT postprocessing	363
14.3.2 Struktury levé síně relevantní při katetrizační ablaci	364
14.3.3 Dynamické CT modely	364
14.4 Ultrazvukové metody	364
14.4.1 Preprocedurální ultrazvukové vyšetření	364
14.4.2 Myokardiální strain	365
14.4.3 Cévní ultrazvukové vyšetření	365
14.4.4 Intravaskulární ultrazvukové vyšetření (ICE)	366
14.5 Elektroanatomické kontaktní mapování	370
14.5.1 Elektroanatomický mapovací systém CARTO™	370
14.5.2 Elektroanatomický mapovací systém Ensight NavX™	374
14.5.3 Elektroanatomický systém Rhythmia™	375
14.6 Nekontaktní mapovací systémy	376
14.6.1 Abbott Ensight Array™	377
14.6.2 Acutus AcqMap™	377
14.6.3 Medtronic Cardioinsight™	378
14.7 Robotická magnetická navigace, stereotaxe	378
14.7.1 Základní principy fungování systému RMNS (remote magnetic navigation system)	378
14.7.2 Výkon v prostředí RMNS	378
14.8 Magnetická rezonance v elektrofyziologii	380
14.8.1 Možnosti analýzy substrátu v síni	380
14.8.2 Možnosti analýzy komorového substrátu	380
14.8.3 Perprocedurální využití MR	381
14.9 Integrace obrazu / multimodalitní přístup / počítačové modelování	381
15. Zátěžové testy, test na nakloněné rovině (Vladimír Tuka)	385
15.1 Fyziologická reakce organismu na akutní dynamickou zátěž	386
15.1.1 Anticipace zátěže	386
15.1.2 Vlastní zátěž	386
15.1.3 Zotavení	386
15.1.4 „Reakce“ srdce na zátěž	386
15.2 Praktické provedení zátěžového ergometrického vyšetření	387
15.2.1 Kontraindikace	387
15.2.2 Volba způsobu zatížení	387
15.2.3 Volba protokolu	390
15.2.4 Důvody k ukončení testu	391
15.2.5 Hodnocení získaných dat	391
15.2.6 Elektrokardiografie	393
15.3 Spiroergometrie	397
15.3.1 Parametry maximálního testu a maximální (vrcholová) spotřeba kyslíku – $VO_{2max}(VO_{2peak})$	398
15.3.2 Vrcholová spotřeba kyslíku – VO_{2peak}	398
15.3.3 Ventilační aerobní a anaerobní práh	398
15.3.4 Tepový kyslík – O_2 -pulse	399
15.3.5 Ventilační ekvivalent pro oxid uhličitý – VE/VCO_2	399
15.4 Specifické situace – indikace	399
15.4.1 Diagnostika ICHS	399
15.4.2 Pacienti s chronickým koronárním syndromem a po prodělaném IM	401
15.4.3 Srdeční selhání	401
15.4.4 Chlopenní vady	402
15.5 Klaudikační test na běhátku	403
15.6 Šestiminutový test chůze	403
15.7 Zatížení vzpřímenou polohou	403
15.7.1 Ortostatický test	403
15.7.2 Test na nakloněné rovině	403
Rejstřík	411

Seznam zkratek

A2C	apikální dvoudutinová projekce
A4C	apikální čtyřdutinová projekce
AA	aneuryzma aorty
AAA	aneuryzma břišní aorty
ACD	pravá věnčitá tepna
ACE	angiotenzin-konvertující enzym
ACT	akcelerační čas
ACT	activated clotting time
ADP	adenozindifosfát
A-dur	trvání vlny A síňového plnění
AG	arteriografie
AKS	akutní koronární syndrom
ALAX	apikální projekce na dlouhou osu (apikální „třídutinová“ projekce)
aPTT	activated partial thromboplastin time
AR	aortální regurgitace
ARB	blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II
ARNI	angiotenzin receptor neprilysin inhibitor
ARVD	arytmogenní dysplazie pravé komory
ASA	kyselina acetylsalicylová
ASE	American Society of Echocardiography
AT III	antitrombin III
AVA	plocha aortálního ústí
aVF	elektrokardiografický svod z dolní končetiny
BSA	body surface area (velikost tělesného povrchu)
CABG	aortokoronární bypass
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CDE	barevné dopplerovské mapování se zobrazením energie signálu
CFM	barevné dopplerovské mapování
CK	kreatinkináza
CMP	cévní mozková příhoda
CMR	srdeční magnetická rezonance
CNS	centrální nervová soustava
CO	čas od uzavěru po otevření chlopně (closure-to-opening)
COX-1	cyklooxygenáza 1
CRT	srdeční resynchronizační terapie
CSA	plocha průřezu
CT	počítačová tomografie
CTA	multidetektorová výpočetní tomografie
cTn	srdeční troponin
CW	kontinuální dopplerovský způsob
CYP	cytochorom P 450
DA	disekce aorty
DKMP	dilatační kardiomyopatie
dPCI	direktní (přímá) perkutánní koronární intervence
DSA	digitální subtrakční angiografie
DT	decelerační čas vlny T
DTI	tkáňová dopplerovská echokardiografie
EDA	enddiastolická plocha
EDSIV	Ehlersův-Danlosův syndrom, typ IV
EF	ejekční frakce
EF LK	ejekční frakce levé komory
EKG	elektrokardiogram
EROA	efektivní plocha regurgitačního ústí
ESA	endsystolická plocha
ESC	European Society of Cardiology
ESV	objem LK na konci systoly
ET	ejekční čas
FAC	frakční zkrácení plochy
FiK	fibrilace komor
FL	fibrinolytická léčba
FS	frakční endokardiální zkrácení
GIT	gastrointestinální trakt

GLS	globální longitudinální strain
HDL	high-density lipoprotein (lipoprotein vysoké hustoty)
HKMP	hypertrofická kardiomyopatie
HMG	3-hydroxy-3-methylglutaryl
HPRF	pulzní dopplerovský způsob s vysokou opakovací frekvencí
HR	hazard ratio
CHOL	cholesterol
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CHSS	chronické srdeční selhání
IAS	interatriální septum
IDL	intermediate-density lipoprotein (lipoprotein intermediární hustoty)
ICHs	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
IMH	intramurální hematom
IVCT	čas izovolumické kontrakce
IVRT	čas izovolumické relaxace
IVS	interventrikulární septum
KPR	kardiopulmonální resuscitace
KT	komorová tachykardie
LAA	ouško levé síně
LAH a RBBB	levý přední hemiblok a blok pravého raménka Tawarova (right bundle branch block)
LASEC	spontánní echokонтast v levé síni
LAV	objem levé síně
LAVi	index objemu levé síně
LCC	levý koronární cíp
LDL	low-density lipoprotein (lipoprotein nízké hustoty)
LK	levá komora
LMWH	nízkomolekulární heparin
LS	levá síň
LVDD	diastolický rozměr levé komory
LVDDi	index diastolického rozměru levé komory
LVEDV	enddiastolický objem levé komory
LVEDVi	index enddiastolického objemu levé komory
LVESD	endsystolický rozměr levé komory
LVESV	endsystolický objem levé komory
LVM	hmotnost levé komory
LVMi	index hmotnosti levé komory
LVOT	výtokový trakt levé komory
MAPSE	systolická exkurze roviny mitrálního anulu
MDCT	multidetektorová počítačová tomografie
ML	délka myokardu
MMP-9	metaloproteináza
MPI	index myokardiální výkonnosti
MR	mitrální regurgitace
MRA	magnetická rezonanční angiografie
MRI	magnetická rezonance
MVA	plocha mitrálního ústí
NAP	nestabilní angina pectoris
NCC	nekoronární cíp
NOAC	novel oral anticoagulants
Non-Q-IM	netransmurální infarkt myokardu
NSTE-AKS	akutní koronární syndrom bez elevací ST
NSTEMI	infarkt myokardu bez ST elevací
PAPD	diastolický tlak v plicnici
PAPM	střední tlak v plicnici
PAPS	systolický tlak v plicnici
PAU	penetrující aortální vřed
PCI	perkutánní koronární intervence
PCSK9	proprotein konvertáza subtilizin/kexin typu 9
PDK	pravá dolní končetina
PEEX	perikardiální výpotek
PFO	foramen ovale patens
PH	plicní hypertenze
PHK	pravá horní končetina
PHT	poločas poklesu tlakového spádu (Pressure Half-Time)
PISA	proximal isovelocity surface area (proximální konvergenční zóna)

PK	pravá komora
PL	pravé lumen
PLAX	parasternální projekce na dlouhou osu
PLEX	pleurální výpotek
PR	pulmonální regurgitace
PRF	pulzní repetiční frekvence (frekvence vzorkování)
PS	pravá síň
PSA	pseudoaneuryzma
PSAX	parasternální projekce na krátkou osu
PW	pulzní dopplerovský způsob
PWTDE	tkáňová dopplerovská echokardiografie v pulzním způsobu
Q-IM	transmurální infarkt myokardu
RCC	pravý koronární cíp
RIA	ramus interventricularis anterior
RIM	uzávěr ramus intermedius
RIVP	ramus interventricularis posterior
RKMP	restriktivní kardiomyopatie
r-PA	retepláza
RV	regurgitační objem
RVOT	výtokový trakt pravé komory
RWT	relativní tloušťka stěny
SAM	dopředný pohyb cípu / cípů mitrální chlopně v systole
SD	směrodatná odchylka
SEC	spontánní echokонтраст
SKG	selektivní koronarografie
SR	rychlost deformace (strain rate)
ST	sinotubulární
STE	elevace ST
STE-AKS	akutní koronární syndrom s elevacemi ST
STEMI	infarkt myokardu s ST elevacemi
SV	tepový objem
TAM	pohyb trikuspidálního anulu
TANR	telefonicky asistovaná neodkladná resuscitace
TAPSE	systolická exkurze roviny trikuspidálního anulu
TAVI	(trans)katéetrová implantace aortální chlopně
TDI	tkáňová dopplerovská echokardiografie
TEE	transezofageální echokardiografie
TF	tkáňový faktor
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TnI	troponin I
TNK-tPA	tenektepláza
TnT	troponin T
t-PA	altepláza
TR	trikuspidální regurgitace
TTE	transtorakální echokardiografie
TVA	plocha trikuspidálního ústí
TVI	dvourozměrné barevné tkáňové mapování
TXA2	tromboxan A2
UFH	nefrakcionovaný heparin
URL	upper reference limit (horní referenční mez)
UZ	ultrazvukové vyšetření
VCI	vena cava inferior
VLDL	very low-density lipoprotein (lipoprotein velmi nízké hustoty)
VTI	časový integrál rychlosti proudění
WMSI	skóre pohybu stěn
ZS	zadní stěna

Propedeutika kardiovaskulárních onemocnění

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar

Poselství pro praxi

- Pečlivě odebraná anamnéza a důkladné vyšetření jsou základem přesné diagnózy a náležité následné léčby nemocného s kardiovaskulárním onemocněním.
- Čas věnovaný na důkladnou anamnézu a vyšetření není časem ztraceným, je příležitostí k uklidnění pacienta a budování jeho důvěry v lékařovu schopnost poskytnout celkový a diskrétní přístup k péči.
- Jsou podány základy rozhovoru s nemocným a fyzikálního vyšetření u nemocného s kardiovaskulárním onemocněním.
- Jsou analyzovány jednotlivé příznaky v rámci klinického vyšetření a dány do kontextu běžných klinických scénářů.

Úvod

Motto: Poslouchej nemocného, říká ti diagnózu.

(William Heberden, 1768,
popis příznaků anginy pectoris)

Je třeba porozumět různorodostem v anamnéze a obtížnosti při stanovení fyzických příznaků. Je vždy vážnou chybou přizpůsobit anamnézu fyzickým příznakům, tak aby to vyhovovalo konkrétní diagnóze.

Při stanovení přesné anamnézy je třeba pečlivě nemocnému naslouchat. Pacienti se obvykle, ale ne vždy snaží sdělit lékaři své obtíže tak, jak je vnímají. Lékař posuzuje takové informace a musí vždy zvážit, zda si obtíže poskytnuté pacientem nevyložil nesprávně. Interakce mezi pacientem a lékařem je složitá a je určena mnoha faktory. Pacienti s horší vyjadřovací schopností mohou mít problémy při vyjadřování jemných aspektů průběhu svých potíží a mohou souhlasit s formulacemi, které jim navrhně lékař, spíše než by přiznali, že ne zcela rozumí tomu, co se říká jim. Mnoho pacientů má špatnou představu o parametrech, jako jsou čas a vzdálenost, které jsou často v kardiovaskulární anamnéze důležité, a spíše než by připustili, že nejsou schopni odpovědět na položenou otázku, občas odpoví tak, aby prostě potěšili lékaře.

Způsob, jakým pacient hovoří o své anamnéze, bude také záviset na úrovni jeho vzdělání a druhu práce, kterou vykonává. Lékař, který výklad anamnézy posuzuje, nesmí u nemocného předpokládat základní lékařské znalosti. Lékaři mají tendenci sklouznout do zdravotnického žargonu, který je pro pacienta špatně srozumitelný nebo zcela nepochopitelný. Jako vhodný příklad lze uvést to, že někteří pacienti nechápou rozdíl mezi infarktem myokardu a cévní mozkovou příhodou a pojem „mrtvice“ je může splést, protože si nejsou zcela jisti, co to je. Stejně tak může pacient popisovat buď srdeční zástavu, nebo infarkt myokardu jako „srdeční infarkt“. Tomuto problému se lze někdy vyhnout, pokud je zřejmé, že je pacient zmaten tím, že se od něho žádá, aby popsal, jak ho konkrétní choroba ovlivnila, spíše než aby ji pojmenoval. Totéž platí i pro popis symptomů. Například, pacient může používat termín „palpitace“, aniž by tušil, co to opravdu znamená. Reakce pacientů na příznaky je často složitá. Květnatý popis příznaků (např. „Měl jsem sedm infarktů“, když ve skutečnosti měl pacient jeden infarkt myokardu a několik epizod anginy pectoris) může být pro pacienta důležitý, a to zejména v případech, že je choroba ověřena. A navíc je nemocný o své chorobě přesvědčen, pokud svou anamnézu sděluje opakovaně. Naopak v naléhavých situacích, a to

zejména u mladých pacientů, může dojít k bagatelizování příznaků, a to zejména v případě, že nemocný nechce být hospitalizován. To je zvláště typické pro muže v mladém a středním věku, kteří se dostaví poprvé s ischemickou bolestí na hrudi. Obecně se nemocní nepovažují za naléhavý případ, pokud oni sami nebo jejich manželka, partnerka nebo rodina nejsou znepokojeni událostí, která je přiměla vyhledat nemocniční ošetření.

Lékaři by měli být velmi opatrní, jsou-li konfrontováni s pacientem, který se dostavil do ambulance v časných ranních hodinách a který nemá předchozí dlouhou lékařskou anamnézu a začne bagatelizovat své příznaky. Lékař se musí orientovat v této složité

situaci, aby získal přesnou anamnézu; zároveň může způsobit další komplikaci to, že si nemocný už utvořil představu o příznacích své choroby, o nichž se dočetl na internetu, a často přichází na kliniku s výpisem internetových příznaků v ruce. Je důležité umožnit nemocnému spontánně mluvit spíše než mu vkládat slova do úst, ale pak je nutné klást uvážlivé přímé dotazy, abychom anamnézu co nejvíce upřesnili. To může být pro lékaře užitečné na konci pohovoru, aby mohl shrnout anamnézu a zopakovat ji nemocnému a zeptat se ho, zda souhlasí. Tento úkon je velmi významným nástrojem pro stanovení závěrečné anamnézy a slouží pro odstranění anamnestických chyb v důsledku nedorozumění.^(1, 2)

6.1 Základní kardiovaskulární anamnéza

6.1.1 Rodinná anamnéza (RA)

Ptáme se na výskyt dědičných chorob a nemocí s určitým rodinným výskytem, tzv. civilizačních nemocí (např. hypertenze, cukrovka, otylost, ischemická choroba srdeční). Např. rizikem ischemické choroby

srdeční je úmrtí rodičů nebo sourozenců do 55 let věku u mužů a do 65 let věku u žen. Také je důležitá informace o výskytu náhlého úmrtí v rodině.

6.1.2 Osobní anamnéza (OA)

Zaznamenáme všechna onemocnění, operace a úrazy, které nemocný prodělal, způsob léčení, dřívější hospi-

talizace a další, a to v **chronologickém** pořádku, tedy s rokem výskytu nebo věkem nemocného.

6.1.3 Pracovní a sociální anamnéza (PA a SA)

Pracovní anamnéza především informuje, zda je nemocný exponován škodlivinám či zda pracuje ve stresujícím prostředí.

Sociální anamnéza informuje o životním stylu nemocného a zejména o jeho sociálním zázemí.

6.1.4 Farmakologická anamnéza (FA)

Farmakologická anamnéza zahrnuje **veškerou farmakologickou léčbu** (předepsanou lékařem nebo užívanou bez doporučení lékaře – např. analgetika, potravinové

doplňky apod.), kterou nemocný užívá dlouhodobě nebo ji měl nasazenu nedávno. Vhodné je uvést, **od kdy nemocný léky užívá, v jaké dávce a kolikrát denně**.^(3, 4)

6.2 Nynější onemocnění a nejčastější kardiální příznaky

Ptáme se na veškeré souvislosti důležité pro současné onemocnění, jako je charakter obtíží, doba jejich vzniku a pořadí, ve kterém se jednotlivé obtíže dostavily. Většina subjektivních příznaků, kromě obecných (únavnost, slabost), zpravidla svědčí pro postižení ur-

čitého orgánu nebo systému. Při nynějším onemocnění již můžeme používat výrazy typu asi deset dní nebo před týdnem, neboť je jasné, že se vztahují právě k tomuto vyšetření. Pro ambulantní vyšetření je ale správnější použít přesné vyjádření dne.

6.2.1 Dušnost (dyspnoe)

Dušnost je subjektivní pocit ztíženého dýchání až nedostatku vzduchu. Obvykle jsou též přítomny objektivní změny – zapojení pomocných dýchacích svalů, „zatahování“ (vpadávání nadklíčkových jamek a mezižebří), změny frekvence a hloubky dýchání.

Příčiny dušnosti:

- **Reflexní** (z receptorů v dýchacích cestách) – **obstrukce velkých dýchacích cest** (cizí těleso, edém), která se projevuje inspirační dušností, kašlem a stridorem (inspirační hvízdání), **obstrukce malých dýchacích cest** (bronchospasmus, astma), která se projevuje expirační dušností, pískoty a vrzoty, **restrikce dýchací plochy** (plicní – plicní infiltráty, plicní fibróza, plicní embolie, pleurální výpotek; srdeční – srdeční selhání), jež se projevuje dušností smíšeného typu.
- **Chemické** – dráždění dýchacího centra metabolity při horečce, nedostatkem kyslíku (anemie s $Hb \leq 50 \text{ g/l}$), při respirační insuficienci z retence CO_2 nebo při retenci kyselých metabolitů (uremie, ketoacidóza – Kussmaulovo dýchání).
- **Psychogenní** – „vzdychavé dýchání“ se projevuje občasnou nemožností se v inspiriu dodechnout, takže vzniká tísnivý pocit nedostatku dechu. Jedná se o respirační neurózu, při které na vrcholu inspiria nepřepne inspirační centrum na expirium. U neurotiků může v afektu vzniknout úzkostná hyperventilace, která při delším trvání může vyústit v respirační alkalózu s tetanií (mrtvení rukou, tváře, porodnická ruka) a mdlobu.

Klinické hodnocení dušnosti

Námahová dušnost je neúměrná zátěži, pacient si uvědomuje, že je dušný při tělesné zátěži, která mu dříve nečinila obtíže. Nejčastější příčinou je chronické bronchopulmonální onemocnění (plicní dušnost) a srdeční selhání (srdeční dušnost). Nutno brát v úvahu fyziologické **zadýchávání** u neurotiků, lidí s dekonidicí, obézních a starých.

Trvalá dušnost je **klidová** a stupňuje se pohybem. Nemocní s plicní dušností mohou ležet, nemocní s kardiální dušností trpí dušností vleže (**ortopnoe**), která je nutí posadit se a zapojit pomocné dýchací svalstvo. Ptáme se na počet polštářů v noci pod hlavou: čím více jich nemocný musí mít, tím je stav těžší. Srdeční dušnost můžeme klasifikovat podle NYHA (New York Heart Association, **Tab. 6.1**).

Paroxysmální (záchvatovitá) dušnost se projevuje opakujícími se záchvaty dušnosti spojené většinou s kašlem. Může se vyskytovat u laryngitidy, pertuse, ale několik typů je charakteristických.

Paroxysmální noční dušnost je typická pro **počáteční srdeční selhání**. Po uložení na lůžko se ve vodorovné poloze zvyšuje žilní návrat a resorbuje se latentní edém, čímž dochází k žilnímu překrvení plic. K dušnosti snáze dochází po těžkém a objemném jídle a po rozčilení. Nemocný se náhle probouzí s pocitem dušnosti a s hlučným dýcháním, které se lepší v ortopnoické poloze. Nemocný si preventivně dává na noc více polštářů.

Astma je záchvat dušnosti provázený **distančními** (na dálku slyšitelnými) **pískoty a vrzoty** při ztíženém expiriu. **Asthma cardiale** je podmíněno intersticiálním plicním edémem při srdečním selhání. **Asthma bronchiale** je způsobeno alergickou reakcí vedoucí ke spasmu, otoku a hypersekreci v průdušinkách.

Edém plic kardiálního původu je podmíněn intra-alveolární **transsudací** tekutiny krevní při srdečním selhání. Projevuje se krutou dušností s úzkostí a pocením, záplavou vlhkých chropů po celých plicích, kašlem až vykašláváním zpěněného narůžovělého sputa. Terminálně slyšíme chroptění (stertor).

Edém plic nekardiálního původu (ARDS – syndrom akutní dechové tísně) je podmíněn intraalveolární **exsudací** při porušené kapilární permeabilitě vlivem poškození plic při traumatu, šoku, sepsi apod.

Akutní inspirační dušnost může být způsobena alergickou reakcí (lék, bodnutí hmyzem), aspirací cizího tělesa (sousto, zubní protéza) nebo traumatem či nádorem. **Akutní expirační nebo smíšená dušnost** může být způsobena plicní embolií (většinou žádný

Tab. 6.1 Funkční klasifikace srdečního selhání podle New York Heart Association (NYHA)

NYHA	Definice	Činnost
Třída I	Bez omezení činnosti. Každodenní námaha nepůsobí pocit vyčerpání, dušnost, palpitace nebo anginu pectoris.	Nemocní zvládnou běžnou tělesnou aktivitu včetně rychlé chůze či běhu 8 km/hod.
Třída II	Menší omezení tělesné činnosti. Každodenní námaha vyčerpává, způsobuje dušnost, palpitace nebo anginu pectoris.	Nemocní zvládnou lehkou tělesnou aktivitu, ale běžná již vyvolá únavu či dušnost.
Třída III	Značné omezení tělesné činnosti. Již nevelká námaha vede k vyčerpání, dušnosti, palpitacím nebo anginózním bolestem. V klidu bez obtíží.	Nemocní jsou dušní či unavení při základních činnostech, jako je oblékání, mytí apod.
Třída IV	Obtíže při jakékoliv tělesné činnosti invalidizují. Dušnost, palpitace nebo angina pectoris se objevují i v klidu.	Nemocní mají klidové obtíže a jsou neschopní samostatného života.

fyzikální nález a negativní rtg hrudníku), akutní exacerbaci CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc), astmatem, edémem plic, ARDS (difúzní fyzikální nález a negativní – akutní exacerbace, astma nebo symetrický nesegmentární rtg nález – plicní edém, ARDS), pneumonií nebo spontánním pneumothoraxem (jed-

nostranný fyzikální nález a jednostranný, respektive segmentární rtg nález).

Stridor je ostrý, pískavý, na dálku slyšitelný zvuk. V inspiriu jej způsobuje překážka ve velkých dýchacích cestách, nejčastěji nádor, zánět, vzácně cizí aspirované těleso nebo dysfunkce hlasových vazů.

6.3 Bolesti na hrudi

Bolest na hrudi dělíme na **kardiální a nekardiální**. **Bolesti kardiálního původu** jsou jedny z nejzávažnějších, mohou znamenat ohrožení nemocného. Můžeme je rozdělit na námahovou anginu pectoris, akutní koronární syndrom (nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu) a na bolesti z neischemické příčiny (perikarditidy, myokarditidy a další). Pod pojmem **stenokardie** obvykle rozumíme bolesti ischemické příčiny.

Námahová (stabilní) angina pectoris vzniká zpravidla při tělesné zátěži, nejčastěji chůzi či jiné námaze, nemocný ji udává za hrudní kostí (obvykle při dotazu, kde bolest pociťuje, klade pěst nebo dlaň na hrudní kost), může vyzařovat do horních končetin po ulnární straně, do krku až dolní čelisti. Trvá několik minut, než se nemocný zastaví, eventuálně použije sublingvální formy nitrátů. Záchvaty se opakují za obdobných okolností a mají stejný charakter. Pro snazší popis použijeme kanadskou klasifikaci námahové anginy pectoris (Tab. 6.2).

Mezi akutní koronární syndromy řadíme nestabilní anginu pectoris a akutní infarkt myokardu. **Nestabilní angina pectoris** má několik podob. Buď se může jednat o nově vzniklé námahové stenokardie zpravidla do jednoho měsíce, nebo o zhoršení stávajících stenokardií, při menší námaze s náhlou změnou záchvatů, častěji se vyskytující, s delší dobou trvání a špatnou reakcí na nitráty, nebo o klidové stenokardie. **Akutní infarkt myokardu** je charakterizován náhle vzniklou bolestí na hrudi, obvykle v klidu, která trvá déle než dvacet minut a je provázena vegetativní reakcí – pocitem úzkosti, pocením, nevolností, eventuálně zvracením.

Diferenciálnědiagnosticky musíme myslet na neischemické život ohrožující akutní hrudní příhody s bolestí podobnou infarktové. Diferenciální diagnóza musí být vždy provedena okamžitě. **Disekující aneurysma aorty** se projevuje náhle vzniklou šokující trhavou bolestí, která může přicházet ve vlnách, vyza-

řuje do šíje, do zad, do břicha až do dolních končetin a mnohdy je provázena synkopou. **Plicní embolie** se projevuje náhlou bolestí na hrudi s těžkou dušností (která může bolest přehlušit), tachykardií, cyanózou, v těžkých případech hypotenzí a městnáním krve v žilním oběhu. Bolest u **akutní perikarditidy** má složku viscerální (podobá se infarktové bolesti) a složku pleurální (vazba bolesti na dýchání, zhoršení tlakem fonendoskopu na sternum, třecí šelest). **Akutní spontánní pneumotorax** vzniká s ostrou bodavou bolestí provázenou dušností a má jednostranný fyzikální nález. **Ezofageální bolest** může být těžko rozeznatelná od stenokardií, vzniká buď po jídle, nebo při zvýšení nitrobřišního tlaku (v předklonu, při zdvínání břemene aj.), je často provázena pálením žáhy (pyrózou), regurgitací, eventuálně dysfagií, může reagovat na nitráty. **Akutní pleuritida** se projevuje ostrou laterální bolestí při dýchání, zhoršuje se kašlem, je provázena třecím šelestem a vyskytuje se v rámci onemocnění dýchacích cest podobně jako **tracheální bolest** u tracheitidy (pálení za hrudní kostí při dýchání a kašli).

Do hrudníku se může propagovat i bolest způsobená žaludečním či duodenálním vředem, biliární či pankreatická bolest.

Bolesti z hrudní stěny bývají lehce poznatelné, např. herpes zoster, furunkl, Mondorova nemoc (bolestivý nehnisavý zánět torakoepigastrické žíly). Další možné bolesti na hrudníku jsou vertebrogenní a muskuloskeletální příčiny, kde je vazba na rotační pohyb, polohu a palpační bolestivost. Bolestivé spojení chrupavčitých úponů 1. až 4. žebra s hrudní kostí nazýváme perichondrózou neboli **Tietzovým syndromem**.

U **neurocirkulační astenie** je bolest bodová, u srdečního hrotu, přesně ohraničená, pacient ji lokalizuje jedním prstem a barvitě popisuje. Bývá „utrápený obličej“, vzdychavé dýchání, bušení srdce, sklon k mdlobám, vazomotorická nestabilita.

Tab. 6.2 Hodnocení anginózních potíží podle klasifikace Canadian Cardiology Society (CCS)

Třída I	Běžná fyzická zátěž není provázena anginou pectoris. Bolest se manifestuje při větší fyzické zátěži, hodně rychlé nebo déletrvající zátěži.
Třída II	Mírné omezení běžné aktivity. Angina pectoris se manifestuje při rychlejší chůzi, při chůzi do schodů, kopce, v chladu a při emočním stresu. Pomalá chůze 300 metrů po rovině nebo pomalý výstup do jednoho patra nevedou obvykle k bolesti.
Třída III	Výrazné omezení běžné fyzické aktivity, angina se objevuje při pomalé chůzi po rovině nebo při vystoupení po schodech do jednoho patra.
Třída IV	Angina se manifestuje při minimální námaze, může se vyskytovat i v klidu.

6.4 Bušení srdce (palpitace)

Je vnímání vlastní činnosti srdeční jako úderů v krajině srdce nebo v krku. Pravidelné bušení při normální nebo jen lehce vyšší tepové frekvenci může u vnímavých lidí vznikat při námaze, ale i v klidu (neurotici), rozčilení, tyreotoxikóze, anemii. Zdraví lidé v noci

na levém boku mohou slyšet tlukot srdce, eventuálně provázený lehkou dušností – tzv. trepopnoe. Bušení srdce pravidelné nebo nepravidelné, rychlé, pomalé, provázené přeskokováním, vynecháváním provází většinou arytmiie.

6.5 Kašel (tussis)

Je obranný reflex vedoucí k odstranění cizího tělesa (např. hlenu) z dýchacích cest prudkým výdechem proti uzavřené hlasové štěrbíně.

Suchý, dráždivý kašel vzniká při zánětu nebo nádoru dýchacích cest, pohrudnice nebo při subfrenických procesech a taktéž při útlaku dýchacích cest zvenčí (nádor, zvětšené mediastinální uzliny nebo velké srdce). Suchý, dráždivý kašel může být i nežádoucím účinkem léčby některými farmaky (např. ACE inhibitory).

Vlhký, produktivní kašel je spojen s vykašláváním sputa (**expektorace**). Při vykašlávání krevních nitek

přimíchaných do sputa hovoříme o **hemoptýze**, při kašlání krve o **hemoptoe** (chrlení krve). Kašlání krve se vyskytuje např. při zánětech dýchacích cest, nádorech dýchacích cest, tbc, plicním infarktu, významné mitrální stenóze a při poruchách koagulace. Vykašlávání krve je nutné odlišit od vykašlávání krve spolykané při krvácení z nosu a dutiny ústní, při kterém krev zatéká z těchto lokalit do dýchacích cest. Nutné je taktéž odlišit vykašlávání krve od zvracení krve – vykašlavaná krev je vždy zpěněná.

6.6 Méně běžné srdeční symptomy

6.6.1 Nauzea a zvracení

Pacienti v časně fázi akutního infarktu myokardu především při lokalizaci na spodní stěně mohou mít nauzeu a zvracet. Může být obtížné určit, zda stres a dehydratace při zvracení vyvolají infarkt myokardu, nebo

naopak. Pokud je nauzea a zvracení symptomaticky dominantní, mohou být nemocní směřováni k hospitalizaci na chirurgické oddělení.

6.6.2 Polyurie

Pacienti se supraventrikulární tachykardií mohou popisovat nápadnou polyurii, která začíná několik minut po nástupu záchvatu. To je velmi charakteristické a je to pravděpodobně důsledkem zvýšeného intraatriálního

ho tlaku, jenž způsobí uvolnění natriuretických peptidů, které vedou k natriuríze a diuréze. Je to zvláště obvyklé u fibrilace síní, paroxysmální a atrioventrikulární (AV) nodální reentry tachykardie.

6.6.3 Pocit plnosti v hrdle a bolest v pravém horním kvadrantu břicha

Pacienti s vysokým tlakem v pravé síni si mohou všimnout, že toto se přenáší do hrdla jako pocit plnosti. To je zvláště časté u pacientů, kteří mají závažnou triku-

spidální regurgitaci. Kromě toho zpětný žilní tlak na játra rozšiřuje jaterní pouzdro a způsobuje nepříjemné pocity.

6.6.4 Pulzace v hrdle spojené s tachykardií

Pocit pulzace v hrdle spojený s rychlou pravidelnou tachykardií ukazuje na AV nodální reentry tachykardii. Důvodem je to, že síň se stahuje současně s komorou,

tj. když se trikuspidální chlopeč uzavře, tak se průběh tlakové křivky přenáší směrem nahoru do hrdla spíše než do pravé komory.^(5, 6)

6.7 Fyzikální vyšetření

Klinické vyšetření zůstává klíčovou složkou kardiologie. Komplexní kardiiovaskulární vyšetření může být časově náročné a často je nutné rychlé posouzení stavu pacienta, a to zejména v akutních situacích. Tlak času i v ambulantním prostředí často způsobuje, že je komplexní vyšetření obtížně proveditelné. Postup „vy-

šetření podle určitého scénáře“ může ušetřit cenný čas v akutní nebo naléhavé situaci.

Příklady tohoto postupu jsou popsány dále v této kapitole. Je to důležité pro pochopení významu jak přítomnosti, tak i nepřítomnosti určitých klinických příznaků.

6.7.1 Pohled – inspekce

Vždy začínáme pozorováním nemocného již při příchodu do ordinace a během anamnézy.

Facies mitralis – typická pro mitrální stenózu, tvář s červeným ruměncem, s nádechem cyanózy, později i s nádechem subikteru. Kolem očí, čela a úst bývá bledest, ušní boltce a rty mohou být cyanotické.

Dále si všímáme výskytu **xantelasmat** hlavně kolem očních víček a cyanózy rtů.

Na krku sledujeme pulzaci a. carotis externa mediálně od m. sternocleidomastoideus. Výraznější pulzace karotid bývá při tělesné námaze, při hypertenzi, tyreotoxikóze. Typická je také výrazná pulzace karotid při aortální insuficienci, dříve popisovaný třes hlavy u aortální stenózy – Mussetův příznak je dnes vzácný. Pulzaci v jugulu pozorujeme při rozšíření a prodloužení aorty u aterosklerózy aorty u starších lidí.

Hodnotíme **náplň jugulárních žil**, která je příbližným posouzením hodnot centrálního žilního tlaku. U zdravého člověka s mírně podloženou hlavou nepřesahuje náplň krčních žil více než 2 cm vodorovnou rovinu proloženou sternoklavikulárním skloubením. **Zvýšenou náplň** krčních žil zjišťujeme převážně u pravostranného srdečního selhávání, u konstriktivní a exsudativní perikarditidy a u trikuspidálních vad. **Kussmaulův příznak** je paradoxní zvýšení náplně krč-

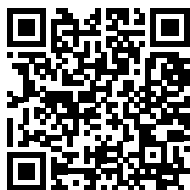
ních žil v inspiriu u konstriktivní perikarditidy či tamponády srdeční. **Hepatojugulární reflux** je naplnění krčních žil při pohmatu jater (celou dlaní) a je známkou městnání krve v játrech.

Na hrudníku si všímáme jizev po operacích, zvedavého úderu hrotu při dilataci a hypertrofii levé komory, hodnotíme tvar hrudníku. **Vpácený, nálevkovitý hrudník (pectus excavatum)** je vrozená anomálie hrudní stěny, která je charakterizována vpáčením dolní části sternu a přilehlých chrupavek. **Hrudník kyfoskopiotický** je způsoben kyfózou a skoliózou hrudní páteře různého stupně, jež může vyústit až v chronickou respirační insuficienci a vznik chronického cor kyphoscolioticum.

Na břišní krajině pohledem hodnotíme, zda je břicho symetrické, zda je vyklenuté, tj. nad úroveň hrudníku (nad niveau), nebo naopak vpáčené (pod niveau). U těžších forem pravostranného srdečního selhání pozorujeme vyklenutí břicha ascitem. U hubených jedinců je možno spatřit **pulzace v nadbřišku**, způsobené pulzující břišní aortou, hypertrofií pravé komory srdeční nebo systolickou pulzací jater při trikuspidální regurgitaci.

Na dolních končetinách vyšetřujeme přítomnost otoků, trofických a vazomotorických změn, varixů a kolaterální cirkulace. Po prodělané hluboké žilní trombóze (HŽT) se u nemocného může vyvinout **post-trombotický syndrom**, pro který jsou typické varixy, otoky, hemosiderinové pigmentace, indurace podkoží, cyanóza až vznik bércevého vředu (většinou nad vnitřním kotníkem). Vředy nad zevním kotníkem jsou vždy arteriálního původu!

HŽT na horní končetině se projevují otokem končetiny, kůže bývá lehce promodralá, je patrná kolaterální povrchová žilní síť (na paži, rameni, v oblasti klíční kosti a hrudníku).



Video 6.1 Základní kardiologické vyšetření (Monika Špinarová, Petr Husa)

6.7.2 Pohmat – palpce

Palpujeme buď jen bříšky prstů, nebo volárními plochami prstů ruky. Palpací rozpoznáváme **pulzace v prekordiu** (úder hrotu levé komory, systolické pulzace výtoku pravé komory a **nízkofrekvenční srdeční šelesty** (ozvy, víry, perikardiální a pleuroperikardiální třecí šelesty).

Vyšetřujeme:

- úder srdečního hrotu (k posouzení levé komory);
- systolické zvedání sternu a levé parasternální krajiny (k posouzení pravé komory);
- ozvy a víry (turbulence).

Úder srdečního hrotu

Úder srdečního hrotu palpujeme přiložením prstů ruky podélně do patřičných mezižebří. Pokud není umístěn za žebrem, hmatáme jej ve 4. nebo 5. mezižebří 1–2 cm vnitřně od čáry medioklavikulární. Již vlastní zjištění **lokalisace maxima úderu hrotu** u nemocného vyšetřovaného vleže je poměrně velmi cenné. Posun maxima zvedání doleva, tj. vně medioklavikulární čáry, může být způsoben přetažením srdce pleuroperikardiálními srůsty nebo jeho přetlačením při pravostranném pneumotoraxu. Nejčastější příčinou je však zvětšení srdce. Je-li kromě posunu doleva posunuto maximum úderu srdečního hrotu také dolů, do 6., případně 7. mezižebří, jedná se téměř vždy o projev zvětšení levé komory.

Pro **hypertrofii levé komory** je charakteristický **zvedavý úder hrotu**. Typický zvedavý úder hrotu někdy zjistíme u tlakově přetížené levé komory (např. u čisté aortální stenózy) ještě v době, kdy srdce není zvětšeno. Maximum zvedání je pak vnitřně od medioklavikulární čáry. Výrazné zvedání hmatné vně medioklavikulární čáry a posunuté doleva je známkou dilatace a hypertrofie levé komory.

Systolické zvedání sternu

Pravá komora naléhá na hrudní stěnu v oblasti úponu žebek k levé dolní části sternu. Tuto krajinu vyšetřujeme dlaní, prsty přitom směřují kraniálně. U onemocnění provázených hypertrofií nebo dilatací pravé komory zjistíme **systolické zvedání**. U dospělých normosteniků a zejména v pokročilejším věku je každé systolické zvedání sternu a levé parasternální krajiny abnormální. U mladých asteniků má nález lehkého zvedání význam menší a u dětí jde většinou o nález ještě normální.

Ozvy a víry (turbulence)

Pohmat ozev a srdečních vírů je obvykle vázán na poslechová místa srdečních ústí. Jejich vnímání zesílíme polohováním nemocného – na levý bok u palpací v oblasti srdečního hrotu a vsedě v předklonu u palpce vírů na srdeční bázi. U nemocných s aneurysmatem levé srdeční komory můžeme palpat výraznou pulzaci vnitřně od čáry medioklavikulární a vnitřně od hmatného úderu srdečního hrotu. Typický vír bývá u těžší stenózy aortální chlopně. U defektu septa komor jej palpujeme parasternálně vlevo ve 4.–5. mezižebří.

Tepny hmatáme na těchto místech:

- carotis communis na krku;
- subclavia nad středem klíční kosti;
- axillaris v podpažní jamce;
- brachialis na vnitřní straně distální třetiny paže;
- radialis na volární straně předloktí (u palce);
- ulnaris je obtížně palpovatelná na ulnární straně u malíčku;
- femoralis pod tříselným vazem;
- poplitea je obtížně hmatatelná, nejlépe v mírné flexi kolene;
- tibialis posterior za vnitřním kotníkem;
- dorsalis pedis na nártu mezi I. a II. metatarzem;
- fibularis před zevním kotníkem.

Tep palpujeme bříšky alespoň tří prstů na radiálních arteriích ruky; dále pravidelně na periferních arteriích dolních končetin (a. tibialis posterior, a. dorsalis pedis, a. poplitea, a. femoralis) a na karotidách. Při kardiopulmonální resuscitaci či určení 1. ozvy při nejasném poslechu hmatáme tep na a. carotis externa, zde je třeba opatrnost u starších osob a u nemocných po cévní mozkové příhodě. Všimáme si rychlosti, pravidelnosti a kvality pulzace tepen. Tep nás kromě informací o průchodnosti tepen dobře informuje i o stavu kardiovaskulárního systému. Tep je vázán na dýchání, při inspiriu se zrychluje, při expiriu zpomaluje, čímž může vznikat, zejména u vegetativně labilních jedinců, respirační arytmie.

Tepová frekvence je fyziologicky v rozmezí je 50–100 min⁻¹. Nad 100 min⁻¹ mluvíme o **tachykardii**, pod 50 min⁻¹ o **bradykardii**. Dnes víme, že ideální klidová tepová frekvence zdravého člověka je 50–70 min⁻¹, při tepové frekvenci nad 70 min⁻¹ roste riziko kardiovaskulárních onemocnění.

Za fyziologických okolností je pulz pravidelný (**pulsus regularis**). Při nepravidelném pulzu (**pulsus irregularis**) vždy srovnáváme počet prvních srdečních ozev za minutu (centrální pulz) s počtem tepů na periferii (periferní pulz). Je-li rozdíl mezi centrálním (slyšitelným fonendoskopem na srdci) a periferním pulzem, hovoříme o **periferním deficitu** (některé srdeční stahy s nízkým tepovým objemem nezpůsobily dostatečně silnou kontrakci levé komory, aby se cípaté chlopně otevřely – tzv. **intermise pulzu**). Nejčastější příčinou je fibrilace síní s rychlou odpovědí komor nebo četné extrasystoly (např. bigeminicky vázané).

Pulsus paradoxus (paradoxní tep) – bývá u perikardiální tamponády (závažný stav!) nebo u konstriktivní perikarditidy. Při porovnávání velikosti pulzových vln v inspiriu a expiriu zjišťujeme, že v inspiriu se tepová vlna snižuje.

Pulsus filiformis (nitkovitý tep) – bývá při hypotenzii a v šoku (tepová amplituda zhruba odpovídá velikosti tepového objemu).

Corriganův pulsus celer, altus et frequens – „mrštný tep“ je u závažné aortální regurgitace.

Pulsus bisferiens – zvláštní malformace tepové vlny, při níž má vlna dva systolické vrcholy oddělené mezysystolickým zářezem. Palpovatelný je pouze na karotidách, nejlépe je hodnotitelný na registrované

křivce TK nebo tepu. Nález je významný a typický pro hypertrofickou kardiomyopatii s obstrukcí.

Pulsus alternans (střídavý tep) – zaznamenáváme pravidelně vyšší a nižší tehy. Je významným signálem pokročilého srdečního selhání. Snadno se rozpozná při měření TK, kdy při prvních zachycených ozvách zjišťujeme jen polovinu ozev a po poklesu TK o např. 20 mm Hg slyšíme již plný počet ozev (tlakový alternans).

Pulsus tardus et parvus – pomalý tep má pomalý vzestup i sestup tepové vlny, např. u závažné stenózy aortální chlopně.

Měření krevního tlaku

Měření provádíme na paži s volně podloženým předloktím a manžetou a tonometrem ve výši srdce. Měření opakujeme v intervalu jedné minuty až dvou minut. U hypertoniků je ideální měřit TK při každé návštěvě třikrát. První měření TK bývá obvykle nejvyšší, naproti tomu rozdíl mezi 2. a 3. měřením bývá jen minimální. Zapisujeme buď hodnoty 2. a 3. měření, anebo jejich průměr. TK měříme také vestoje, a to bezprostředně po postavení a dále po dvou minutách. U většiny osob systolický TK po postavení o několik mmHg klesá a diastolický o několik mmHg stoupá. Významný je posturální pokles systolického TK o 10 mmHg a více.

Měření se provádí v ordinaci u sedícího pacienta po desetiminutovém uklidnění, provádíme je na obou pažích, při opakovaných měřeních na té paži, na které jsme zaznamenali vyšší hodnotu. Tlakové rozdíly mezi jednotlivými pažemi do 10 mmHg jsou považovány za fyziologické. U pacientů po cévní mozkové příhodě s parézou nebo plegií horní končetiny měříme krevní tlak vždy na nepostižené končetině. Krevní tlak nikdy

neměříme na končetině, na níž je našita AV-fistule (shunt) nebo kde byla provedena exenterace axily pro tumor prsu.

Horní hodnotu krevního tlaku danou první slyšitelnou ozvou při vypouštění manžety nazýváme **systolickým krevním tlakem** (TKS), spodní hodnotu při vymizení ozev **diastolickým krevním tlakem** (TKD).

Hodnotu **pulzního tlaku (tlaková amplituda)** získáme odečtením diastolického TK od systolického TK. Výše pulzního tlaku má vztah k riziku srdečních a mozkových příhod. Za hranici normálu pulzního tlaku je většinou považována hodnota do 50 mmHg odpovídající hraniční hodnotě hypertenze 140/90 mmHg. Hodnota vyšší než 50 mmHg je patologická.

Diastolický krevní tlak + $\frac{1}{3}$ pulzního tlaku se nazývá **středním krevním tlakem**. Vyšší rozdíly nutí pomýšlet na možnost koarktace aorty, stenózy či uzávěr některé z periferních tepen, případně i disekci aorty.

TK se běžně měří nepřímou metodou a jako zlatý standard se dříve užíval rtuťový (lihový) tonometr s přiměřeně širokou a dlouhou manžetou (při obvodu paže do 33 cm je obvyklá šíře manžety 12–13 cm a délka 35 cm, u paže s obvodem 33–41 cm šíře 15 cm a u paže nad 41 cm manžeta šíře 18 cm). Dolní okraj manžety má být 1–2 cm nad loketní jamkou. TK měříme s přesností na 2 mmHg. Měření opakujeme třikrát a řídíme se průměrem z 2. a 3. měření. Pokud jsou prováděny kontroly nemocných v ranních a časných dopoledních hodinách, doporučujeme pacientům užít ranní dávku léku až po změření TK. **K měření TK se nyní užívají v ordinacích více poloautomatické přístroje (auskultační nebo oscilometrické), které je nutné pravidelně nechat kalibrovat.** Krevní tlak u aortální regurgitace vykazuje vysokou tlakovou amplitudu s mnohdy neměřitelným diastolickým TK.

6.7.3 Poklep – perkuse

Poklep srdce je metodou ustupující novým zobrazovacím metodám. Dříve se vyklepávalo tzv. **srdeční ztemnění**, tj. průmět srdce na přední stěnu hrudní. Pravá hranice pravidelně nepřesahuje pravou čaru parasternální, levá hranice je vnitřně od čary medioklavikulár-

ní, šíře ztemnění 6–8 cm. Ze zvětšení nebo zmenšení ztemnění se usuzovalo na velikost srdce. Ovšem další pleuropulmonální patologie (srůsty, výpotek, emfyzém) výsledek zkreslovaly.

6.7.4 Poslech – auskultace

Auskultace srdce je bezesporu **nejdůležitější klinickou vyšetřovací metodou srdce**. Vyšetřující lékař obvykle přistupuje k nemocnému z pravé strany a vyšetřuje ho ve třech polohách (vleže naznak, vleže na levém boku s levou rukou pod hlavou a vsedě, eventuálně vsedě v mírném předklonu). Podmínkou dobré auskultace srdce je tichá místnost a nemocný, který je svlečený do pasu a pohodlně uložený.

Srdce auskultujeme nejprve na čtyřech místech, která odpovídají auskultační (ne anatomické!) projekci srdečních chlopní na povrch hrudní stěny:

- **aortální ústí** posloucháme ve 2. mezižebří parasternálně vpravo;
- **plicnicové ústí** posloucháme ve 2. mezižebří parasternálně vlevo;

- **mitrální ústí** posloucháme v místě úderu srdečního hrotu;
- **chlopně trojčpé** posloucháme nad dolním sternem.

Aortální a pulmonální auskultační oblast označujeme též jako srdeční bázi.

Kromě uvedených preferenčních auskultačních míst je nutno poslouchat srdce i v jiných oblastech hrudníku. Je to především **levá axilární poloha** (regurgitační šelest mitrální), **karotická oblast krku** (ejekční šelest aortální stenózy do karotid), **pravý okraj sternu** (šelest při defektu mezikomorové přepážky), **parasternálně vlevo** (ejekční šelest při hypertrofické kardiomyopatii s obstrukcí výtokového traktu – dříve nazývané subvalvulární stenóza aorty). Stejně důležité

je poslouchat srdce nemocného vsedě, kdy na zádech **mezi lopatkami** dobře slyšíme regurgitační šelesty mitrální a dále řadu šelestů cévních (při přítomnosti arteriovenózních píštělí, bronchopulmonálních kolaterálách, arteriálních kolaterálách při koarktaci aorty a šelesty při stenózách větví plicnice). **Erbův bod** je místo ve 3.–4. mezižebří vlevo u sternu, kde je nejlépe slyšet regurgitační šelest aortální.

Auskultace srdce je metoda relativně obtížná, vyžaduje především velkou zkušenost. Součástí jejího výcviku je poslech nejen stovek „zdravých srdcí“, ale též patologické auskultační nálezy. Auskultaci srdce bezprostředně předchází kromě ostatních vyšetřovacích metod palpace srdce, kdy identifikujeme místo úderu srdečního hrotu a hledáme na jednotlivých srdečních poslechových místech přítomnost srdečních vírů. Vlastní auskultaci zahajujeme na srdečním hrotu. V tomto místě je **prvá (systolická) srdeční ozva** nejsilnějším zvukem, a tak může sloužit k rychlé identifikaci pořadí srdečních ozev a šelestů. Po identifikaci pořadí ozev na srdečním hrotu můžeme přistoupit k jejich identifikaci na ostatních „auskultačních ústích“. Protože auskultace srdce bývá více či méně rušena dýchacími šelesty, eventuálně i vedlejšími dýchacími fenomény, auskultujeme srdce jak při normálním dýchání, tak při apnoické pauze – povel „nadechnout, vydechnout, nedýchat“. Doporučuje se zadržet dech s nemocným, aby lékař včas ukončil apnoickou pauzu nemocného.

Po identifikaci I. a II. ozvy přistupujeme, zvláště v období nácviu auskultace, k tzv. analytické auskultaci, jejíž podstatou je rozčlenění poslechu srdečních ozev a šelestů do jednotlivých časových úseků. Vyšetřující rozčlení svou pozornost do čtyř základních časových úseků: **I. ozva, II. ozva, systolická pauza a diastolická pauza**. Při vlastním poslechu se pak soustřeďuje jen na vyčleněný úsek srdečního cyklu. Je-li přítomen šelest, položíme si následující otázky: systolický, nebo diastolický, jaká je časová lokalizace, jaký má charakter, jakou má intenzitu a kam se propaguje? A po formulování odpovědi přistupuje k dalšímu auskultačním místům se stejnou metodikou poslechu.

Srdeční zvuky vznikají při činnosti srdce rozechvíváním kardiohemického systému. Dělíme je na ozvy a šelesty. **Ozvy** jsou krátké zvuky (cca 0,1 s), **šelesty** jsou dlouhé, trvají déle než 1 s.

Srdeční ozvy

Podle mechanismu vzniku dělíme ozvy na uzavírací (I. a II. ozva), na plnicí (III. a IV. ozva) a přidatné zvuky – otevírací zvuky ze žilních ústí a ejekční kliky z tepenných ústí. I. (systolická) a II. (diastolická) ozva je slyšet u každého člověka. Všechny další zvukové jevy pak lokalizujeme buď mezi I. a II. ozvu do systoly a nazýváme je jevy systolickými, nebo mezi II. a I. ozvu do diastoly a nazýváme je jevy diastolickými.

I. systolická ozva

První ozva je tvořena vibracemi souvisejícími s myokardiální kontrakcí levé komory, s uzavřením mitrální a poté trikuspidální chlopně a otevřením poloměsíčitých chlopní. Nejlépe bývá slyšet v oblasti úderu

srdečního hrotu směrem k okraji sternu. První ozva obvykle krátce předchází tepovou vlnu, hmatnou na karotidách, a je přibližně časově totožná s úderem srdečního hrotu. Po ní následuje systolická pauza.

Zesílení I. ozvy je dáno rychlostí stahu myokardu nepoškozené levé komory při pohyblivých cípech chlopně: „modifikovaná nebo akcentovaná“ I. ozva u mitrální stenózy, méně nápadně u myxomu levé síně (zde často proměnlivé šelesty), u holosystolického prolapsu mitrální chlopně, při krátkém intervalu P-Q, při hyperkinetické cirkulaci.

Oslabení I. ozvy zjišťujeme při obezitě, těžkém srdečním selhání, fibróze a kalcifikaci mitrální chlopně, u mitrální regurgitace bez prolapsu a při prodlouženém P-Q intervalu.

Rozštěp I. ozvy je způsoben nejčastěji opožděním trikuspidální komponenty a je lépe slyšet v inspiriu. Bývá u blokady pravého nebo levého raménka a také u trikuspidální stenózy. Diagnosticky není významný.

II. diastolická ozva

Je tvořena vibracemi při uzavření chlopní poloměsíčitých. Je jasná, krátká, lépe slyšitelná na bázi ve 2. a 3. mezižebří při okraji sternu. Je následována diastolickou pauzou, která je delší než systolická.

Má dvě komponenty – uzavírací tón aortální (A_2) a pulmonální (P_2). Vznikají v důsledku opožděného uzavěru pulmonální chlopně oproti chlopní aortální. Jsou od sebe vzdáleny 0,02 s. Tento **fyzilogický rozštěp** je závislý na dýchání, v inspiriu se prodlužuje až na 0,04 s, avšak neruší dvoudobý rytmus srdce, v expiriu obě komponenty auskultačně splývají.

Fixní rozštěp není závislý na respiraci. Příčinou je trvalé opoždění uzavěru plicnicové chlopně. Vzniká při zpomalené aktivaci pravé komory (blokádá pravého raménka), při prodloužení mechanické systoly pravé komory (masivní plicní embolizace, těžká plicní hypertenze, stenóza plicnice) nebo při poklesu odporu v plicním řečišti (defekt síňového septa).

Paradoxní rozštěp má příčinu v opoždění uzavěru aortální chlopně při zpomalené aktivaci levé komory (blokádá levého raménka, stimulace z pravé komory), prodloužení mechanické systoly levé komory (obstrukce výtokového traktu levé komory, hypertenze nebo ischemická choroba srdce se srdečním selháním) nebo poklesem odporu v systémovém řečišti (aortální insuficience, ductus arteriosus patens).

Zesílení komponenty A_2 nebo P_2 se objevuje při systémové, respektive plicní hypertenzi, **zeslabení** při fibrotizaci až kalcifikaci aortální chlopně, respektive při stenóze plicnice. Plicnicová komponenta není normálně slyšitelná u srdečního hrotu, slyšitelnost je známkou plicní hypertenze.

Plnicí ozvy (III. a IV. ozva) jsou slyšet výjimečně, buď u **mladých lidí** s tenkou hrudní stěnou, nebo **za patologických okolností**. Jsou jevy diastolickými.

III. ozva

Vzniká ve fázi rychlého plnění komor, tedy na začátku diastoly, je protodiastolická, časově v průměru za 0,15 s po II. ozvě. U mladých a zdravých myokard rychle relaxuje, čímž může ozvu zesílit – jedná se o fyziologickou III. ozvu.

III. ozvu můžeme někdy slyšet u neselhávající mitrální regurgitace při vysokém průtoku levou komorou.

Patologická III. ozva vzniká při selhávání levé komory, při němž je krev do komory hnána vysokým plicním tlakem z levé síně. Je temná, lépe slyšitelná na levém boku, v expiriu, po zacvičení. Tento protodiastolický cval (angl. *gallop*, fr. *bruit de gallop*, něm. *der Galopp*) je trojdobý, přirovnávaný ke klusu koně. Je neklamnou známkou selhání levé komory, nemusí být však při něm vždy slyšet.

IV. ozva

Vzniká opět nárazem krve na nepoddajnou stěnu komory na konci diastoly během systoly síní (síňový příspěvek), je presystolická. U mladistvých se silnou kontrakcí síní je IV. ozva fyziologická. U starších lidí se stává opět patologickou, vypuká při snížené poddajnosti levé komory, např. u hypertonií, ICHS, podmínkou je dobrá kontrakce síní. Není tedy nutně příznakem selhávání komory.

Někdy je slyšet III. i IV. ozvu, tzv. čtyřdobý rytmus. Při tachykardii nad 100/min obě ozvy splývají – **sumační cval**.

Přídavné zvuky

Přídavné zvuky vznikají při opožděném otevření patologicky změněných cípů chlopní (za normálních okolností není otevření chlopní provázeno zvukem).

Otevírací zvuk při mitrální stenóze (opening snap) je lokalizován na začátku diastoly v průměru za 0,07 s po II. ozvě, tedy dříve než III. ozva. K odlišení od P₂ napomáhá její závislost na respiraci. Čím je interval kratší, tím je stenóza závažnější. Příčinou je opožděné otevření fibrózní kalcifikovaných, nicméně pohyblivých cípů chlopně. Protože jde o zvuk chlopněvého původu, je vysokofrekvenční, jasný, přirovnávaný ke „klapnutí“.

Diferenciálnědiagnosticky je nutno odlišovat **protodiastolický klik**. Je časnější než mitrální otevírací tón, avšak jinak velmi obtížně odlišitelný. Vyskytuje se u konstruktivních perikarditid.

Ejekční klik se objevuje po první ozvě jako vysokofrekvenční tón, na nějž nasedá ejekční šelest u aortální (nebo pulmonální) stenózy, kdy srostlé, ale pohyblivé cípy aortální chlopně jsou rozechvěny nárazem krve v systole.

Mezosystolický klik a pozdní systolický klik jsou slyšet u prolapsu mitrální chlopně a aortální regurgitace.

Srdeční šelesty

Vznikají při změně luminárního proudění v turbulentní. Jsou organické a funkční.

Organické šelesty vznikají při průtoku krve stenotickými ústími, při vtoku do dilatovaných oddílů (relativní vady) nebo při zpětném toku nedomykavými chlopněmi nebo patologickými komunikacemi.

Funkční šelesty mají příčinu v rychlém toku normálními ústími, např. při tachykardii, horečce, anemii, graviditě, hyperkinetické cirkulaci. Jsou krátké, tiché, vždy systolické, nad a. pulmonalis nebo nad hrotem. Rozlišení funkčního šelestu od minimální vady může být obtížné. U revmatické horečky můžeme slyšet

na hrotu krátký mezo- nebo telediastolický šelest s maximem na srdečním hrotu jako příznak endokarditidy mitrální chlopně –endocarditis rheumatica – šelest **Careyho Coombse**.

Podle **mechanismu** rozlišujeme **šelesty regurgitační** (např. nedomykavost mitrální nebo aortální chlopně), **vypuzovací či ejekční** (např. stenóza aortální chlopně) a **průtokové** (u stenózy mitrální chlopně).

Šelesty popisujeme z několika hledisek:

- **Časová lokalizace:** systolické, diastolické, systolicko-diastolické (kontinuální). Podle délky jako holo-systolické nebo holodiastolické (trvají přes celou příslušnou pauzu) nebo proto-, mezo- či telesystolické či telediastolické (jsou-li na začátku, uprostřed nebo konci pauzy). Diastolické šelesty jsou vždy organické.
- **Punctum maximum:** Místo nejlepší slyšitelnosti neurčuje původ nebo tíži šelestu. Pro systolickou ozvu je na hrotě, pro diastolickou ozvu na bázi.
- **Šíření šelestu** se děje ve směru toku krve. Systolický šelest u stenózy aortální chlopně se šíří do karotid, regurgitační šelest aortální při návratu krve z aorty do levé komory do Erbova bodu, regurgitační šelest mitrální je slyšet dobře v axile, kam krev regurgituje z levé komory do levé síně, na **pravém okraji sternu** šelest při defektu mezikomorové přepážky, **parasternálně vlevo** ejekční šelest při hypertrofické kardiomyopatii s obstrukcí výtokového traktu. Na zádech mezi lopatkami dobře slyšíme regurgitační šelesty mitrální a dále řadu mimosrdečních šelestů cévních.
- **Hlasitost šelestu** se vyjadřuje v šestistupňové stupnici:
 1. stupeň – šelesty, které jsou sotva slyšitelné;
 2. stupeň – šelesty tiché, ale slyšitelné;
 3. stupeň – šelesty střední hlasitosti;
 4. stupeň – hlučné šelesty;
 5. stupeň – šelesty velmi hlasité, slyšitelné při minimálním kontaktu fonendoskopu se stěnou hrudníku;
 6. stupeň – šelesty distanční, tj. slyšitelné, aniž bychom museli přiložit fonendoskop na hrudník; Šelesty 4.–6. stupně jsou obvykle spojené s hmatným vírem. Protože klasifikace intenzity šelestů není jednotná, pro zápis do dokumentace používáme záznam např. 2/6 = tichý šelest při šestistupňové klasifikaci. Intenzita však nemusí souviset se závažností šelestu. Např. malý defekt komorového septa může být provázen hlučným šelestem.
- **Charakter šelestu:** regurgitační šelesty bývají „muzikální“, foukavé či dmychavé, dekrešendo-vité. Ejekční šelesty bývají hlasité, krescendo-dekrešendovité (kosodélníkového tvaru), lépe slyšitelné v předklonu. Průtokové šelesty jsou hrčivé, lépe slyšitelné na boku.

Mimosrdeční šelesty

Šelesty, které mají příčinu v anomálii cév v blízkosti aorty (koarktace aorty, otevřená Botallova dučej, píštěl v koronárním řečišti, kolaterály při koarktaci aorty, anastomózy bronchiálního a pulmonálního řečiště u Fallotovy choroby) jsou obvykle kontinuálního charakteru a místa maximální slyšitelnosti jsou variabilní.

Perikardiální šelesty vznikají při suchém zánětu perikardu třením zanícených ploch. Souvisejí se