

**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Plzni**

Studijní program: Neurologie a psychiatrie

PROGNÓZA NEMOCNÝCH PO ISCHEMICKÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODĚ A  
NĚKTERÉ OVLIVŇUJÍCÍ FAKTORY

*Prognosis in ischemic stroke patients and related prognostic factors*

Dizertační práce

Školitel: MUDr. Vladimír Rohan, Ph.D.

Konzultant: Prof. MUDr. Otto Mayer, CSc.

Plzeň, 2023

MUDr. Lenka Kielbergerová

# Abstrakt

Cévní mozkové příhody jsou nezanedbatelnou příčinou morbidit a mortality ve vyspělém světě. Tato práce ve své obecné části shrnuje základní poznatky v oblasti cévních mozkových příhod, popisuje obecný přístup k diagnostice a léčbě především ischemických cévních mozkových příhod. Dále se práce věnuje problematice akutní i sekundárně preventivní léčby CMP a současně ukazuje možnosti hodnocení následného neurologického deficitu, popisuje výskyt poruch nálady a hodnocení kvality života jedinců po CMP.

Cílem praktické části bylo zhodnocení perspektivy pacientů přijatých k hospitalizaci pro ischemickou CMP. Praktická část je rozdělena do dvou částí. První část je zaměřena na mortalitu pacientů po ischemické CMP v dlouhém sledovaném období (2003-2019) v západočeském regionu a vliv sekundární prevence na mortalitní riziko. Ve druhé části cílí na identifikaci hlavních klinických a psychosociálních faktorů ovlivňujících kvalitu života chronických stabilizovaných pacientů po první ischemické CMP a prospektivně hodnotí vztah zhoršených ukazatelů kvality života a mortality, ale i vůči konvenčním kardiovaskulárním rizikovým faktorům.

Mortalita pacientů hospitalizovaných ve FN Plzeň v období let 2003-2019 pro ischemickou CMP je oproti celosvětovým trendům významně vysoká. Z celkového souboru 9076 pacientů (průměrný věk 71,8 let, 51,9 % mužů) činila hospitalizační mortalita (case-fatality) 9,1%, třicetidenní mortalita 14,2%, jednorocní mortalita 28,4% a pětiletá mortalita (u části vzorku 2003-2015) 49,8%. Celkově tedy v průběhu sledování zemřelo 5583 pacientů. Když jsme porovnali riziko úmrtí ve 4 delších obdobích (tj. 2003–07, 2008–11, 2012–15 a 2016–19), žádné statisticky významné změny v nemocniční úmrtnosti, třicetidenní, jednorocní či pětileté mortalitě jsme nenalezli. Jak se dalo očekávat, každá dekáda věku pacientů byla spojena s asi dvakrát vyšším rizikem úmrtí. Dále je ve studii patrný trend zlepšování péče o pacienty v akutní fázi, indikace podání intravenózní trombolytické léčby v průběhu sledovaného období výrazně stoupla, benefit z této léčby byl však patrný pouze v prvním roce poklesem mortality, při pětiletém sledování je efekt intravenózní trombolytické léčby neutrální.

Druhá část přináší výsledky hodnocení psychosociálních dopadů CMP u 341 (průměrný věk 69 let) stabilizovaných pacientů po první ischemické CMP v životě. Kvalita života byla hodnocena standardizovanou dotazníkovou metodou SF-36 a skórovacím systémem HADS (Hospital Anxiety Depression Score), dále byly hodnoceny další rizikové faktory a

biochemické ukazatele. Jako nejdůležitější faktory snížené kvality života hodnoceno jako skóre SF-36 ( $\leq 40$ ) jsme identifikovali anxieta, depresi (HADS skóre  $\geq 11$ ), hladinu BNP  $\geq 150$  ng/ml, reziduální motorický deficit, Rankinovo skóre  $\geq 4$  v době dimise z hospitalizace. Z celkového souboru byla pětiletá mortalita 25,8 %. Práce ukazuje možný význam nízkého SF 36 skóre ( $\leq 40$ ) coby nezávislého mortalitního faktoru.

# Abstract

Stroke is a significant cause of morbidity and mortality in the developed world. In the theoretical part of the thesis, we try to summarize the overall knowledge of stroke, the definitions and the general approach to the diagnosis and treatment, with a focus on ischemic stroke. Furthermore, the issue of acute phase treatment and secondary preventive treatment of ischemic stroke is reviewed and the modalities of the subsequent neurological deficit evaluation, the occurrence of mood disorders and the assessment of the quality of life of individuals after stroke are discussed.

Our research aimed to assess the perspective of ischemic stroke patients admitted to the hospital. The first part is focusing on the mortality of patients with ischemic stroke in the period 2003-2019 in the Westbohemian region and its relation to secondary prevention. The second part aims to identify the main clinical and psychosocial factors affecting the quality of life of chronic stable post-stroke patients after their first in-life episode of stroke. The relation of poor quality of life indicators, mortality and conventional cardiovascular risk factors is prospectively assessed.

The mortality of patients after first-in-life ischemic stroke hospitalization the years 2003-2019 is higher compared to worldwide trends. In the group of 9,076 patients (average age 71,8 years, 51,9% men), hospitalization mortality (case-fatality) was 9.1%, thirty-day mortality 14.2%, one-year mortality 28.4% and five-year mortality (in part of the sample 2003-2015) 49.8%. In total, 5583 patients died during follow-up. In the comparison of the mortality risk over 4 longer periods (2003–07, 2008–11, 2012–15, and 2016–19), no significant changes were found in in-hospital mortality, 30-day, 1-year, or 5-year mortality. As expected, each decade of patient age was associated with about twice the risk of death. Furthermore, the study shows a trend of improvement in the care of patients in the acute phase, the indication for the administration of intravenous thrombolytic treatment increased significantly during the monitored period. However, the benefit of this treatment was evident only in the first year resulting in decreased mortality. In the five-year follow-up the effect of intravenous thrombolytic treatment on mortality is neutral.

In the second part the psychosocial aspects are evaluated in the group of 341 (mean age 69 years) stabilized patients after the first in-life ischemic stroke episode. Quality of life was assessed using the standardized SF-36 questionnaire method and the HADS (Hospital Anxiety Depression Score) scoring system, as well as other risk factors and biochemical indicators. We identified anxiety, depression (HADS score  $\geq 11$ ), BNP level  $\geq 150$  ng/ml,



residual motor deficit, Rankin score  $\geq 4$  at the time of discharge from hospitalization as the most important factors of impaired quality of life set as SF-36 score ( $\leq 40$ ). The five-year overall mortality was 25.8%. Our work shows the possible significance of a low SF 36 score ( $\leq 40$ ) as an independent mortality factor.

# Prohlášení autora

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

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

V Plzni, 1.2.2023

LENKA KIELBERGEROVÁ

Podpis

# Poděkování

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování mým mentorům, a to nejen svému prvnímu školiteli, prof. MUDr. Zdeňku Amblerovi DrSc. za pomoc a cenné rady v mých začátcích při práci v oboru neurologie. Dále bych zvláštní dík chtěla věnovat konzultantovi, prof. MUDr. Ottovi Mayerovi CSc. za uvedení do týmu zpracovatelů projektu ESH Survey, za jeho metodickou spolupráci při vytváření vědeckých výstupů. Dále bych chtěla poděkovat školiteli MUDr. Vladimíru Rohanovi Ph.D. za vedení od prvních kroků na poli cerebrovaskulární neurologie i za podporu v rámci doktorského studia. Všem jmenovaným ze srdce děkuji za cenné rady a trpělivost při vedení mé dizertační práce. Dále děkuji své rodině za podporu a motivaci při přípravě dizertační práce.

# Obsah

Abstrakt .....	1
Abstract .....	3
Prohlášení autora .....	5
Poděkování .....	6
Obsah.....	7
Seznam zkratk.....	9
1. Teoretická část.....	11
1.1. Úvod .....	11
1.2. Definice cévních mozkových příhod.....	11
1.3. Léčba ischemických cévních mozkových příhod.....	12
1.3.1. Medikamentózní reperfuční léčba .....	13
1.3.2. Mechanická reperfuční léčba.....	16
1.4. Faktory ovlivňující úspěšnost léčby CMP v akutní fázi.....	17
1.5. Sekundárně preventivní medikamentózní léčba CMP.....	18
1.5.1. Management jednotlivých rizikových faktorů.....	19
1.5.2. Sekundárně preventivní léčba dle etiologie CMP .....	20
1.6. Incidence, prognóza, mortalita CMP .....	21
1.7. Škály hodnotící neurologický výstup a další aspekty života po CMP.....	22
1.7.1. NIHSS škála .....	23
1.7.2. Modifikované Rankinovo Skóre – mRS.....	24
1.7.3. Barthel index (Bathelové škála) .....	25
1.7.4. SF-36 (36- Item Short Sort Survey) .....	27
1.8. Kvalita života pacientů po CMP a následné stavy po CMP .....	27
1.9. Deprese a anxieta po CMP .....	28
2. Praktická část.....	30
2.1. Východisko řešené problematiky .....	30
2.2. Cíle analýzy a základní řešení otázky .....	32
3. Praktická část I. ....	33
3.1. Metodika.....	33
3.1.1. Design a studovaná populace .....	33
3.1.2. Vyšetřovací procedury.....	33
3.1.3. Zpracování dat .....	34
3.1.4. Etické aspekty.....	34
3.2. Souhrn výsledků.....	34

3.2.1.	Prognóza pacientů hospitalizovaných pro ischemickou CMP a trend mortality .....	34
3.2.2.	Okolnosti hospitalizace jako prediktory celkové mortality a rekurence ischemické CMP .....	39
3.3.	Diskuze .....	42
3.3.1.	Jaká je prognóza pacientů po ischemické CMP a jak se změnila v posledních dvou dekáдах. ....	42
3.3.2.	Jaké okolnosti ovlivňují mortalitu či rekurenci pacientů po ischemické CMP .....	44
3.3.3.	Limitace práce .....	47
4.	Praktická část II. ....	48
4.1.	Metodika .....	48
4.1.1.	Design a studovaná populace .....	48
4.1.2.	Vyšetřovací procedury .....	48
4.1.3.	Zpracování dat .....	50
4.1.4.	Etické aspekty .....	51
4.2.	Souhrn výsledků .....	51
4.3.	Diskuze .....	55
4.3.1.	Limitace práce .....	56
5.	Souhrn a závěry pro praxi .....	57
6.	Literatura .....	58
	Přílohy .....	67
	Seznam příloh .....	68

# Seznam zkratek

ACM - arteria cerebri media

AHA/ASA - American Heart Association/American Stroke Association

ASA- acetylsalicylová kyselina

AF – fibrilace/flutter síní

ASPECTS - Alberta Stroke Program Early CT Score

BI – Barthel index

CI – konfidenční interval

CMP – cévní mozková příhoda

CVS ČNS ČLS JEP - Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti České lékařské společnosti JEP

CT – počítačová tomografie

CTP - perfuzní CT

DOAC – přímá antikoagulancia

DWI - difuzí vážené zobrazení

EKG - elektrokardiogram

ESH – European Society of Hypertension

ESO - European Stroke Organisation

FLAIR - (fluid attenuated inversion recovery) - MR T2 vážené sekvence s potlačením signálu likvoru

GLP-1 - glucagon-like peptide-1

HADS - Hospital Anxiety And Depression Scale

HbA1c – glykovaný hemoglobin

HDL - high density lipoprotein

HRR - hazard risk ratio

HRQL – health related quality of life - kvalita života související se zdravím

ICD – International Classification of Diseases

iCMP - ischemická cévní mozková příhoda

ICHS - ischemická choroba srdeční

INR - International Normalized Ratio

LDL - low density lipoprotein

mRS - modifikovaná Rankinova škála

MTE – mechanická trombektomie

N/A - není dostupné  
NCCT - nekontrastní CT  
NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale  
NOAC – New Oral AntiCoagulants  
NYHA – New York Heart Association  
OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development  
OR - odds ratio  
PAI-1 - inhibitor aktivátoru plazminogenu typ 1  
PCSK9 - proprotein convertase subtilisin/kexin 9  
PWI - perfuzí vážené zobrazení  
QoL – kvalita života (Quality of life)  
rCBF - (regional cerebral blood flow) – regionální průtok krve mozkem  
RR - relativní riziko  
rt-PA - recombinant tissue plasminogen activator  
SD – směrodatná odchylka  
SF36 - Short form 36 (score)  
SGLT2 - sodium/glukose cotransporter 2  
TG – triacylglycerol  
TIA – tranzitorní ischemická ataka  
TIBI - Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) classification  
TICI - Thrombolysis In Cerebral Infarction scale  
TK – krevní tlak  
UK-TIA- The United Kingdom transient ischaemic attack  
ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR  
WHO - Světová Zdravotnická Organizace  
WUS - wake up stroke (ischemický iktus s příznaky při probuzení)

# 1. Teoretická část

## 1.1. Úvod

Cévní mozkové příhody jsou důležitým faktorem ovlivňující morbiditu a mortalitu dospělé evropské populace. Ačkoliv jsou jednotlivá epidemiologická data limitována [1], patří Česká republika k zemím s nejvyšší odhadovanou incidencí, prevalencí a mortalitou CMP v Evropě [2]. V ČR byl zaveden systém iktových center a komplexních cerebrovaskulárních center (akreditace 2010), protokol přednemocniční triáže pacientů s CMP a systém sledování indikátorů kvality péče [3]. V České republice v roce 2017 v důsledku CMP zemřelo celkem 8504 osob. Je však zřetelný klesající trend mortality, pro srovnání v roce 2010 bylo 11567 případů úmrtí na CMP [4].

Velký socioekonomický problém však tvoří invalidizace, ztráta soběstačnosti [5] a tím související zhoršení kvality života pacientů po prodělané CMP. Důsledky CMP ve smyslu motorického, sensorického a senzitivního deficitu či omezení ve vyjadřovacích schopnostech vedou k omezení nemocného jak v oblasti provádění běžných denních aktivit, tak v oblasti sociální. Výše uvedené faktory více limitují následný život pacienta, nežli ostatní aterotrombotická onemocnění jako např. akutní infarkt myokardu. Málo sledovaným faktorem u pacientů po prodělané CMP je rozvoj deprese a úzkosti, ačkoliv výskyt těchto poruch nálady je významný [6, 7].

## 1.2. Definice cévních mozkových příhod

Cévní mozková příhoda je definována WHO od roku 1970 jako rychle se rozvíjející klinické příznaky fokální nebo globální poruchy mozkové funkce, trvající více než 24 hodin, nebo vedoucí ke smrti bez zjevné jiné příčiny, než vaskulárního původu [8].

Ačkoliv je definice Světové zdravotnické organizace stále široce používaná, její znění je silně založeno pouze na klinických symptomech a nezahrnuje nové vědecké a technologické poznatky o CMP. Proto byla v roce 2013 definice aktualizována American Heart Association/American Stroke Association ve znění: CMP je definována jako smrt mozkových, míšních nebo retinálních buněk, která je způsobená ischemií na základě patologických, zobrazovacích nebo jiných objektivních důkazů fokálního ischemického poškození v definované vaskulární distribuci, nebo jsou přítomny klinické známky fokálního ischemického poškození mozku, míchy nebo sítnice trvající  $\geq 24$  hodin, nebo nastala smrt jedince a jsou vyloučeny možnosti jiné etiologie. V širším kontextu pojem



CMP samozřejmě zahrnuje i hemoragické cévní mozkové příhody včetně subarachnoideálního krvácení [9].

Tranzitorní ischemická ataka je definována jako porucha neurologických funkcí na podkladě poruchy perfúze mozku, míchy nebo sítnice s klinickými symptomy obvykle trvajícími do 1 hodiny, pokud grafická vyšetření neprokáží přítomnost ložiska infarktu [10]. Nejužívanější etiologickou klasifikací ischemických CMP je klasifikace dle Trial of origin in acute stroke [11] (viz. Tabulka 1).

**Tabulka 1.** Klasifikace etiologie ischemických CMP dle TOAST [11]

TOAST 1	Ateroskleróza velkých a středních tepen - CMP na podkladě aterosklerotického uzávěru nebo arterioarteriální embolizace z aterosklerotického plátu.
TOAST 2	Kardioembolizace - průkaz alespoň jednoho z potenciálních zdrojů embolizace
TOAST 3	Mikroangiopatie - lakunární infarkty
TOAST 4	Jiné určené příčiny
TOAST 5	Nezjištěná etiologie CMP

### 1.3. Léčba ischemických cévních mozkových příhod

Moderní poznatky medicíny vedly posledních 40 let k významnému rozvoji diagnostických a léčebných možností tohoto závažného onemocnění. Při známé patofyziologii mozkové ischemie na podkladě cévního uzávěru je snaha o brzkou rekanalizaci nejdůležitějším faktorem ovlivňujícím výsledný klinický stav a s ním související invaliditu a kvalitu života daného pacienta. Možnosti rekanalizační léčby zahrnují jednak léčbu medikamentózní (rTPA- rekombinantní aktivátor tkáňového plasminogenu), tak postupy mechanické embolo/trombektomie.

### 1.3.1. Medikamentózní reperfúzní léčba

Bezprostředním cílem reperfúzní terapie akutních ischemických CMP je obnovit tok krve do ischemických oblastí mozku v co nejkratším čase. Dlouhodobým cílem je zlepšit výsledný stav pacienta, redukovat s tím spojenou invaliditu a mortalitu.

První terapeutické zkušenosti s podporou fibrinolýzy vyplývají z kardiologických studií ze 70. let 20. století. První studie se zaměřím na reperfúzní léčbu u CMP zahrnují preparáty streptokinázu (Multicenter Acute Stroke Trial Italy: MAST-I, a Europe: MAST-E, Australian Streptokinase Trial: AST) [12-14], urokinázu a serinovou proteázu ancred (European Stroke Treatment with Ancrod Trial – ESTAT, Stroke Treatment with Ancrod Trial – STAT) [15, 16]. Následně se do popředí dostává léčba tkáňovým aktivátorem plazminogenu (altepláza), přelomová byla v roce 1995 americká studie NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group) [17]. Jednalo se o dvojité slepou, randomizovanou a placebem kontrolovanou studii s podáním rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu (rt-PA) v dávce 0,9mg/kg (maximálně však 90mg) do 180 minut od počátku příznaků. Studie sice neprokázala patrný rozdíl ve sledovaných ukazatelích v prvních 24 hodinách, ale dokazuje superioritu léčby rt-PA oproti placebem léčeným pacientům ve všech hodnocených parametrech výsledného stavu za 90 dní. Na základě závěrů ze studie NINDS byl oficiálně tkáňový aktivátor plasminogenu schválen americkou FDA (Food and Drug Administration) k léčbě akutního mozkového infarktu. Ve stejné době jsou zveřejněny evropské studie: European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS I a ECASS II) [18, 19] a studie ATLANTIS [20]. Z metaanalýzy [21] těchto čtyř velkých studií vyplývá ohraničení časového okna pro trombolytickou terapii na 3 hodiny od vzniku symptomů a stanovení dávkování na 0,9 mg/kg. V r. 1996 se začíná léčba v USA i Evropě zavádět do klinické praxe, ve stejné době jsou uvedeny první doporučené postupy American Heart Association [22]. První zkušenosti s léčbou rt-PA v České republice jsou z r. 1998, Státním ústavem pro kontrolu léčiv byla tato léčba schválena v r.2003, v roce 2004 bylo vydáno závazné stanovisko ČLK [23]. Na základě publikované studie ECASS III dochází k rozšíření časového okna k podání trombolytické terapie na 4,5h. Úzké terapeutické okno a poznatky z metaanalýz velkých studií r. 2014 [24], kdy silný vztah k úspěšnosti léčby, hodnoceno výsledným stavem, má čas do podání trombolytika, dává v dalším vývoji prostor k individuálním a systémovým zlepšováním koordinace péče o pacienty s akutní CMP. V ČR byl zaveden systém iktových center a komplexních cerebrovaskulárních center (akreditace 2010), protokol

přednemocniční triáže pacientů s CMP [25], retrospektivní vyhodnocování kvality péče na základě údajů z registru SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke) a dále zkvalitňování péče zkracováním DNT (door to needle time). V následujících letech s nárůstem znalostí a zkušenosti s trombolytickou léčbou se časový interval k podání rozšiřuje na základě přínosu grafických vyšetření. Metatanalýza velkých studií (EXTEND, ECASS IV, EPITHET, Wake-up stroke) [26], které podávaly trombolytickou terapii v prodlouženém intervalu mezi 4,5. a 9. hodinou od vzniku potíží na základě grafického nálezu na CT/MR (DWI/FLAIR mismatch, CT/MR perfúzní mismatch), dokázala statisticky významný lepší výstup za 3 měsíce (hodnoceno skóre mRS 0-1) oproti placebem léčené skupině, dále však zvýšené riziko krvácení při léčbě trombolytikem, které ale neovlivňovalo celkový přínos léčby. Léčba v prodlouženém intervalu je též doporučena u pacientů s uzavěrem a. basilaris. Současná doporučení pro medikamentózní léčbu ischemické CMP vycházejí z European Stroke Organisation guidelines z r. 2021 [27] a American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) v roce 2019 [28]. Vydání české verze doporučeného postupu léčby intravenózní trombolýzou následovalo [29].

**Tabulka 2.** Indikační kritéria intravenózní trombolytické léčby. Převzato a upraveno z [29].

Časové okno (h)	0-4,5 (známá doba vzniku)	0-4,5 (WUS – příznaky trvají od probuzení)	4,5 – 9 (známá doba vzniku nebo příznaky trvající od probuzení)*	Neznámá doba vzniku**
Věk (roky)	≥ 16	≥18	≥18	≥18
mRS před iCMP	0-3	0-3	0-2	0-2
NIHSS při přijetí	≥ 2 a/nebo hendikepující deficit	≥ 2 a/nebo hendikepující deficit	≥ 2 a/nebo hendikepující deficit a <25	≥ 2 a/nebo hendikepující deficit a <25
Rozsah časných ischemických změn na NCCT	Negativní nebo <1/3 povodí ACM nebo ASPECT ≥ 7	Negativní nebo <1/3 povodí ACM nebo ASPECT ≥ 7	Negativní nebo <1/3 povodí ACM nebo ASPECT ≥ 7	Negativní nebo <1/3 povodí ACM nebo ASPECT ≥ 7
Objem ischemického jádra na CTP	N/A	N/A	70ml (rCBF<30%)	70ml (rCBF<30%)
Objem ischemického jádra na MR-DWI	<1/3 povodí ACM	<1/3 povodí ACM a negativní FLAIR	<70ml a negativní FLAIR	<70ml a negativní FLAIR
Poměr objemu hypoperfúze a ischemického jádra (CTP nebo MR-PWI/DWI)	N/A	N/A	>1,2	>1,2
Objem penumbry (CTP nebo MR-PWI/DWI)	N/A	N/A	>10 ml	>10 ml
Provedení CTA/MRA	ano	ano	ano	ano
Doporučení	AHA/ASA 2019, CVS ČNS ČLS JEP 2021, ESO 2021	CVS ČNS ČLS JEP 2021	ESO 2021	ESO 2021, ČNS ČLS JEP 2021

\* U pacientů, u kterých nelze provést multimodální neurozobrazení (MR nebo CTP) není IVT doporučena. Výjimkou jsou pacienti se symptomatickou okluzí a. basilaris (AB) prokázanou CTA nebo MRA, u kterých je akceptováno provedení IVT i po časovém okně 4,5 h jako život zachraňující výkon, pokud je NCCT nebo MR vyloučena rozsáhlá dokonaná ischemie mozku (dodatečné perfúzní zobrazení, podle kterého by byli pacienti s okluzí AB indikováni k IVT, není doporučeno). \*\* Pokud není dostupné multimodální neurozobrazení (MR nebo CTP), může být IVT zvážena u vybraných pacientů (např. při afázii) na základě NCCT s negativním nálezem nebo s nálezem časných ischemických změn malého až středního rozsahu (< 1/3 povodí ACM nebo ASPECTS > 7), bez přítomnosti jasné hypodenzity.

### 1.3.2. Mechanická reperfuční léčba

Při stále trvající snaze o zdokonalení léčby s cílem časného obnovení toku v uzavřeném řečišti mozku, především při studii objektivizovaném nedostatečném efektu intravenózní léčby u pacientů s okluzí velké tepny [30] začaly být v praxi uplatňovány poznatky z metod užívaných v kardiologii. Po zveřejnění průlomových studií (MR CLEAN, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, ESCAPE, THRACE) [31-35] srovnávajících mechanickou endovaskulární léčbu s intravenózní trombolytickou léčbou, je použití mechanické rekanalizace u pacientů s CMP při prokázaném uzávěru přívodné arterie od roku 2015 do 6h od vzniku CMP zavedenou léčbou. Přesný výčet indikačních kritérií a kontraindikací přesahuje rámec této práce. Provedení mechanické rekanalizační léčby se řídí aktuálními doporučeními AHA/ASA Guidelines for Acute Ischemic Stroke a ESO/ESMIT Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke [36, 37].

Prvním certifikovaným zařízením k extrakci embolů byl MERCI Retriever® katetr, následoval Penumbra System® a s dalším vývojem nových technologií si dominantní postavení získaly tzv. stent-retrievery katetry (Solitaire®, Trevo Pro®). Ve studiích srovnávajících klinické výsledky a technickou úspěšnost obou stent retriever katetrů vůči Merci Retrieveru prokázaly oba katetry lepší výsledky ve sledovaných parametrech. Plejáda aktuálně dostupných zařízení na trhu je velmi široká, většina extrakčních zařízení je založena na principu zachycení a vytažení trombu z tepny, aspirace embolu, jeho fragmentaci a v neposlední řadě zavedení stentu. Ačkoliv velké randomizované studie přinášejí dílčí výsledky o nesporném benefitu mechanické reperfuční léčby na výsledný stav pacientů po CMP, superiorita mechanické endovaskulární léčby nad bridging terapií intravenózní trombolytické léčby a MTE nebyla doposud prokázána. Problematikou se zabývala studie MR CLEAN-No IV [38]. Cílem této studie je posoudit účinnost a bezpečnost vynechání IVT před MTE u pacientů s akutní CMP způsobenou uzávěrem velké cévy v přední cirkulaci. Metaanalýzy prokazují lepší výsledky kombinované léčby (IVT+MT) oproti samotné mechanické trombektomii [39].

## 1.4. Faktory ovlivňující úspěšnost léčby CMP v akutní fázi

Úplná nebo parciální rekanalizace do 24 hodin od vzniku CMP je spojená s příznivějším klinickým výsledkem, nežli u jedinců s přetrvávající okluzí [40]. Včasná rekanalizace je pravděpodobně nejdůležitější determinantou dobrého výsledku po trombolýze. Jediným doposud známým faktorem, který nezávisle mění výsledek po trombolýtické terapii je čas do zahájení léčby [41-43].

Studie SITS-MOST z roku 2007 a její následné analýzy přinášejí první ucelený pohled na faktory ovlivňující výsledný stav pacientů po trombolýze podané v terapeutickém období 3-4,5 hodiny [44]. Analýza velkého mezinárodního registru SITS prokazuje, že věk, vysoká hladina glukózy, vstupní klinický stav pacienta měřený ve škále NIHSS a přítomnost mozkového infarktu na vstupním CT byly nezávisle asociovány s nepříznivým výsledným klinickým stavem [45]. Obdobných výsledků bylo dosaženo při hodnocení registru SITS v České republice [46].

Jednotlivé faktory jsou s průběhem času dále podrobovány dalšímu zkoumání a jsou objektivizovány další možnosti jejich ovlivnění. Metaanalýza údajů od 6756 subjektů z roku 2014 zjistila, že přínos trombolýzy alteplázou byl podobný bez ohledu na závažnost CMP a bez ohledu na věk pacienta (1700 pacientů starších 80 let) [24], bez zvýšení rizika intracerebrálního krvácení v prvních sedmi dnech po léčbě alteplázou u jedinců starších 80 let [47].

Zlepšení výsledku přísnou korekcí glykémie se zdá za současných znalostí jako málo ovlivnitelné, jak dokazuje studie amerických lékařů [48], která se zabývala vztahem výsledného stavu pacienta po trombolýze při přísné kontrole glykémie intravenózní léčbou a méně přísné korekci subkutánním podáváním. V obou skupinách nebyl zjištěn statistický rozdíl hodnocený škálou mRS za 90 dní.

Pokud se zaměříme na lokální činitele, kteří ovlivňují výslednou rekanalizaci při trombolýtické léčbě, vyplývá z práce kolektivu autorů z r. 2018 [49], ale i z řady jiných prací, že tyto faktory jsou: lokalizace symptomatického trombotického uzávěru a specifické vlastnosti sraženiny, jako je velikost, složení a etiologie. Větší a proximálněji uložené sraženiny (ve srovnání s distální lokalizací) jsou spojeny s menší úspěšností rekanalizace [49-51]. Výše zmíněná studie také dokládá, že uzávěry s větším reziduálním průtokem (větší permeabilitou trombu) jsou spojeny s větší mírou rekanalizace [49]. Embolické uzávěry bohaté na fibrin jsou spojeny s vyšší četností kompletní rekanalizace za 6 hodin ( $p=0,0006$ ) ve srovnání s jinými subtypy CMP [52]. Schopnost rekanalizace u

experimentálního embolického iktu souvisí s množstvím červených krvinek v embolech a nepřímo souvisí s objemem embolů a s obsahem fibrinu a hustotou sraženiny [53].

Kvalita kolaterálního cévního řečiště v oblasti mozkového infarktu je nezávislou determinantou výsledného klinického stavu [54, 55].

## **1.5. Sekundárně preventivní medikamentózní léčba CMP**

Cílem sekundárně preventivní léčby je redukovat hlavní rizikové faktory vzniku CMP. Zastoupení rizikových faktorů se liší dle příčiny vzniku CMP. Proto je kladen velký důraz na zjištění etiologie CMP s využitím klasifikačního systému TOAST (viz. výše). Nicméně vzhledem k rozložení pacientů s největším rizikem vznikem CMP do vyšších věkových skupin (kromě mladých pacientů, kteří mají většinou méně časté, až vzácné příčiny CMP) je zřejmé, že pro většinu s nich jsou platná doporučení snižující kardiovaskulární riziko. Od roku 1990 organizace AHA a ASA předkládají jednotlivá doporučení na základě nejnovějších poznatků o přístupu k sekundárně preventivní léčbě u pacientů s CMP. Aktuální platná doporučení jsou AHA/ASA Guidelines z roku 2021[56]. Výběr z jednotlivých doporučení je citován níže. Jedním z klíčových nástrojů stratifikace míry kardio/cerebrovaskulárního rizika je obecně známá tabulka SCORE2 [57].

Důležitost včasného zahájení sekundárně preventivní léčby v akutní fázi TIA či lehké CMP dokazuje studie EXPRESS (Early use of eXisting PREventive Strategies for Stroke). V této práci včasné zahájení léčby statinem, antihypertenzivem, klopidogrelem nebo warfarinem snížilo 90denní riziko recidivy mozkové příhody o 80%. Studie také dokazuje, že včasné zahájení sekundární prevence snižuje míru postižení, počet nových hospitalizací, zkracuje délku pobytu v nemocnici, a tím výrazně šetří vynaložené náklady [58].

Sekundárně preventivní léčba CMP má dvě roviny. Na jedné straně se zaměřuje na důslednou kontrolu primárních aterosklerotických rizikových faktorů, na druhé straně zahrnuje farmakologickou prevenci dle etiologie CMP (tedy antitrombotickou či antikoagulační medikaci).

### 1.5.1. Management jednotlivých rizikových faktorů

#### *Arteriální hypertenze*

Arteriální hypertenze je zásadním rizikovým faktorem vzniku CMP. Důležitost správně vedené léčby arteriální hypertenze a její přínos ke snížení rizika vzniku CMP a celkové kardiovaskulární mortality prokazují již starší práce (HOPE, PROGRESS [59, 60]). Cílová hodnota krevního tlaku pro pacienty po CMP či TIA je doporučována <130/80 mmHg [56]. Z jednotlivých antihypertenzních preparátů jsou důkazy o redukci rekurence CMP u thiazidů, sartanů, ACEI. Ačkoliv jsou blokátory kalciových kanálů v léčbě AHT doporučeny, jejich přínos pro snížení kardiovaskulárního rizika nebyl prokázán. Nicméně typ užitého preparátu není rozhodující, zásadní ve snížení rizika CMP je výsledný efekt léčby s dosažením cílových hodnot. O absolutní hodnotě dolní hranice TK nejsou přesvědčivé důkazy, nicméně z recentních výsledků studie SPRINT je snížení KV rizika výraznější u cílového sTK <120 mmHg oproti sTK <140 mmHg [61].

#### *Dyslipidémie*

Důkazy o nesporném přínosu hypolipidemické terapie v redukci kardiovaskulárního rizika přinesly dvě velké randomizované studie SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [62] a TST (Treat Stroke to Target) [63]. Z aktuálních doporučení stratifikujeme cílové hodnoty hladin LDL cholesterolu dle celkové míry kardiovaskulárního rizika (viz. Tabulka 3) [64]. Pro velmi intenzivní léčbu statiny jsou doporučeny dávky 20mg rosuvastatinu nebo 80mg atorvastatinu. U pacientů po prodělané CMP s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kteří užívají statin v kombinaci s ezetimibem a stále nedosáhly cílové hodnoty LDL cholesterolu <1,8 mmol/l (70mg/dL) je vhodné zahájení léčby PCSK9. Doporučení ESC/EAS 2019 poprvé uvádějí, že koncentrace HDL cholesterolu > 2,1 mmol/l u mužů a > 2,3 mmol/l u žen nejsou spojeny s redukcí rizika a mohou jej dokonce zvyšovat[64].

#### *Hladina glukózy v krvi*

Přítomnost diabetu mellitu je nezávislým rizikovým faktorem pro CMP a zvyšuje celkovou kardiovaskulární morbiditu. Pacienti s TIA či ischemickou CMP by měli být vyšetřeni na přítomnost diabetu zjištěním plazmatické hladiny glukózy nalačno, měřením hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA1c) nebo orálním glukózovým tolerančním testem. Načasování vyšetření by se mělo řídit klinickým úsudkem a znalostí, že hodnota plazmatické glukózy může být narušena akutním



onemocněním. Měření HbA1c se zdá být přesnějším screeningovým vyšetřením v akutní fázi bezprostředně po prodělané CMP [65]. Diabetici mají 2,9krát vyšší riziko CMP, která může být navíc provázena vyšší úmrtností a menší tendencí k neurologické úpravě [64].

**Tabulka 3.** Cílové hodnoty hladin LDL cholesterolu dle 2019 ESC/EAS [64]

Kategorie rizika	cíl hladiny LDL-cholesterolu
Velmi vysoké riziko	< 1,4 mmol/l a > 50% snížení oproti vstupní hodnotě
Vysoké riziko	< 1,8 mmol/l a > 50% snížení oproti vstupní hodnotě
Střední riziko	< 2,6 mmol/l
Nízké riziko	< 3,0 mmol/l

#### *Ostatní rizikové kardiovaskulární faktory*

Ke všem výše uvedeným doporučením náleží jako součást změna životního stylu. Doporučovaný je středomořský typ stravy, provést nutriční vyšetření k odhalení podvýživy či nadměrného kalorického příjmu. Je vhodné snížit denní příjem sodíku pod 2,4 g/den, další snížení až pod 1,5 g/den je též sníženo s pozitivním snížením TK. Všichni pacienti s TIA či CMP by měly být vyšetřeni na obezitu s měřením BMI, doporučované je zařazení pravidelné fyzické aktivity a nekuřáctví. U rizikových pacientů je vhodné vyšetření zaměřené na přítomnost syndromu spánkové apnoe [56, 65].

#### 1.5.2. Sekundárně preventivní léčba dle etiologie CMP

##### *TOAST 1 a 3 – Makroangiopatie, mikroangiopatie*

U nemocných s cévní mozkovou příhodou/TIA, kterou nelze přisuzovat okolnostem se specifickými antitrombotickými doporučeními viz. níže, je indikována doživotní antitrombotická terapie. Pro pacienty po non-kardioembolické ischemické CMP je indikována léčba ASA 50-325 mg, nebo clopidogrel v dávce 75 mg denně, event. kombinace ASA + dipyridamol 25+200 mg.

Pro pacienty v krátkém odstupu od CMP menšího rozsahu (NIHSS  $\leq$ 3) je indikována duální antiagregační léčba (ASA + clopidogrel) zahájená mezi 12 hodinami až 7 dny od vzniku příznaků. V tomto případě je pak doporučena následná konverze na monoterapii s odstupem 21-90 dní. Z dostupných prací je zřejmé, že duální antiagregační léčba přesahující 90 dní zvyšuje riziko krvácení bez zřetelného

benefitu ve smyslu dalšího snížení rizika recidivy CMP v porovnání s monoterapií [66, 67].

#### *TOAST 2 – Kardioembolizace*

U pacientů po CMP či TIA s prokázanou nonvalvulární fibrilací či flutterem síní je ke snížení rizika recidivy CMP indikována antikoagulační léčba, bez ohledu na to, zda AF je perzistentní, paroxysmální či permanentní [68]. Z velkých randomizovaných studií vyplývá, že léčba DOAC snižuje riziku recidivy CMP při menším riziku sekundárního krvácení. U pacientů, kteří nemají srdeční chlopenní náhradu či těžkou nebo středně těžkou mitrální insuficienci je preferenčně doporučována léčba DOAC (apixaban, dabigatran, endoxaban, rivoroxaban). Naopak u nemocných, kteří mají výše zmíněné atributy je preferenčně doporučena léčba warfarinem. Načasování zahájení antikoagulační léčby je mezi 2.- 14. dnem po CMP, u nemocných s CMP s vysokým rizikem hemoragické transformace je rozumné zahájení antikoagulační léčby odložit o 14 dní. U pacientů s TIA a nonvalvulární AF lze zahájit antikoagulační léčbu ihned [56].

Autoři studie FISS-trial neprokázali, že by léčba heparinem či nízkomolekulárními hepariny v akutním stádiu snižovala riziko recidivy CMP, respektive byl její efekt neutralizován větším počtem hemoragií [69].

Řada specifických léčebných situací především u kategorie TOAST 4 není předmětem tohoto sdělení.

## **1.6. Incidence, prognóza, mortalita CMP**

Jak dokládá recentní systematický přehled kolektivu autorů zaměřený na incidenci CMP ve druhé dekádě 21. století existuje jen málo ucelených studií, které analyzují incidenci CMP. A ještě méně prací se zabývá dalším vývojem a osudem pacientů po CMP. Celkový medián incidence zůstává vysoký, i když údaje jsou mezipopulačně rozdílné. Lze však oproti dřívějším poznatkům konstatovat, že celosvětový trend směřuje ke snížení incidence toho onemocnění, i když existují geografické oblasti se vzestupnými trendy [70].

Odhadovaná celosvětová 30denní úmrtnost po první mozkové příhodě se pohybuje od 16-23 %, ale zjištěné procento se významně liší v závislosti na socioekonomickém rozvoji daného regionu [71, 72]. Ačkoli se míra úmrtnosti na cévní mozkovou příhodu podle věku v posledních dvou desetiletích celosvětově snížila, absolutní počet osob, kteří každý rok prodělají CMP či související úmrtí stoupá a celková globální zátěž způsobená CMP

(vyjádřená hodnotou disability adjusted life years – DALY) se zvyšuje. Jak dokládá kohortová studie, riziko úmrtí po CMP u pacientů, kteří přežili 30denní akutní období zůstává zvýšené až 15 let po prodělané CMP [73]. Pokud se zaměříme na geograficky blízkou oblast ČR, např. longitudinální studie založená na Erlagenském registru mozkových mrtvic prokázala v průběhu dvacetiletého sledování (1996–2015) signifikantní pokles mortality či rekurence CMP (každý rok sledování byl v průměru spojen s asi 2% poklesem relativního rizika), a jak se dalo celkem čekat, přežívání bylo významně ovlivněno subtypem mozkové mrtvice [74]. Dánská studie založená na celonárodním registru a zahrnující takřka 220 000 pacientů zjistila, že pětiletá mortalita po prodělané CMP klesla z 56,4 % v letech 1994–1998 na 46,1 % v letech 2004–2008 [75]. Stejný trend snižujícího se počtu úmrtí na iCMP do 30 dnů od vzniku CMP je patrný celkově v zemích OECD. V roce 2017 v zemích OECD byla 30denní mortalita na iCMP osob nad 45 let 7,7% (nepropojená data) a 12,3 % (propojená data, bez ohledu na to, kde úmrtí nastalo). Ve stejném roce byla 30denní mortalita na iCMP v ČR 9,4 % (nepropojená data) a 14,0 % (propojená data).[76]

Je všeobecně očekávatelné, že prognózu pacientů po CMP ovlivňuje celá řada faktorů a může být pouze individuálně odhadnuta na základě vyhodnocení nejsilnějších prediktorů, jako jsou věk pacienta, závažnost CMP stanovená tíží neurologického deficitu škálou NIHSS, lokalizace a objemem infarktu, závažnost přidružených komorbidit. Největší zlepšení po cévní mozkové příhodě nastává v prvních třech až šesti měsících. Existuje řada prognostických modelů pro predikci globálního výsledku, žádný však není zaveden jako obecně platný a široce využívaný v klinické praxi. V následné rehabilitaci je nejvíce využívána Orphingtova škála (Orpington Prognostic Score)[77].

## **1.7. Škály hodnotící neurologický výstup a další aspekty života po CMP**

Zavedení standardizovaných validovaných škál hodnotících aktuální neurologický stav, ať kvantitativně, či kvalitativně je nezbytnou podmínkou pro jednotnou, srozumitelnou a kvalitní péči o pacienty s CMP. Jednotlivé typy škál usnadňují spolupráci lékařů různých odborností v péči pacienta o CMP, umožňují hodnotit vývoje neurologického postižení v čase, přinášejí informace ohledně dopadů CMP v jednotlivých oblastech života pacienta, např. jako je schopnost začlenit se do aktivit běžného denního života. Dále umožňují posoudit nově vzniklé poruchy nálady po CMP, přinášejí tazateli odpovědi na otázky

ohledně kvality života pacientů po CMP. Nepochybný je dopad standardizovaných škál při využití v klinických studiích, jejichž výsledky mají přímý dopad na úpravu a přehodnocování diagnosticko-terapeutických postupů. Na základě výsledků těchto škál se zdravotník rozhoduje o aktuálním terapeutickém postupu, o rozsahu a typu rehabilitace, či může posoudit předpokládanou prognózu pacienta.

#### 1.7.1. NIHSS škála

Nejhojněji užívanou škálou hodnotící kvantitativně neurotopický deficit, je škála NIHSS – The National Institute of Health Stroke Scale [78, 79]. NIHSS se skládá z 11 položek, které kvantifikují jednotlivé složky neurologického vyšetření, jako je vědomí, řeč, motorika, citlivost, vizuální a cerebelární funkce atd. (viz. příloha 1). Každá z položek má bodové ohodnocení 0 až maximálně 9 bodů, kdy hodnocení 0 obvykle označuje normální funkci, zatímco vyšší skóre svědčí o určité úrovni poškození. Při bodování jednotlivých položek je potřeba dodržovat přesná pravidla hodnocení, tak aby hodnotitel neradil a nepomáhal s přiděleným úkolem. Je přijatelné, aby zkoušející fyzicky pomohl pacientovi dostat se do pozice, ve které pacient může zahájit test, ale nesmí být poskytnuta další pomoc při dokončování úkonu. Vždy musí být posouzena první odpověď, oprava není možná (výjimka existuje pouze v položce 9). Vždy je hodnoceno jen to, co pacient v danou chvíli dokáže, ne to, co by dokázat mohl. Poté se škála stává vysoce přesnou a spolehlivou (interobserver reliability je 0,95) [80]. Nevýhodou této stupnice je malá výtěžnost o klinickém dopadu CMP ve vertebrobazilárním povodí, jelikož skóre řadu pacientů v tíži neurologického deficitu podhodnocuje.

NIHSS je široce využíváné v multicentrických klinických studiích, velkého klinického uplatnění dosáhlo při rozhodování o podání či nepodání trombolytické léčby rt-PA, kdy první doporučené postupy zahrnovaly relativní kontraindikaci léčbou rt-PA při skóre pod 4 a nad 25 bodů [81]. V aktuálním pojetí a pod tíhou nových poznatků, kdy rt-PA byli léčeni i pacienti pod hranicí a nad hranicí tohoto skóre s pozitivním přínosem léčby, a kdy riziko komplikací je srovnatelné s kontrolní skupinou [27, 82], nejsou kritéria v rozhodování o zahájení léčby tak striktní. Nicméně je skóre NIHSS stále velmi důležitým prvkem objektivizujícím aktuální neurologický deficit a možnost jeho přesného hodnocení v čase nezávislými pozorovateli. Byl též hodnocen přínos NIHSS při stanovení funkčního výsledku pacienta, kdy procentuální změna NIHSS dobře korelovala s výsledným funkčním stavem za 3 měsíce hodnoceného dle mRS [83].

### 1.7.2. Modifikované Rankinovo Skóre – mRS

V roce 1957, kdy Dr. John Rankin zavedl stupnici funkčního postižení, jistě netušil, jak velkého věhlasu tato škála dosáhne, a že bude hlavním nástrojem hodnocení funkčního výstupu ve většině studií, zabývajících se cévními mozkovými příhodami [84]. Do současné podoby byla Rankinova stupnice upravena Charlesem Warlowem a dalšími v rámci studie UK-TIA v 80. letech 20. století [85], její reprodukovatelnost byla poprvé zkoumána Van Swietenem a kol. v roce 1988 [86].

**Tabulka 4.** Modifikované Rankinovo skóre (mRS)

0	žádné symptomy
1	bez zřetelného omezení, schopen běžných denních aktivit
2	lehké omezení, pacient není schopen zvládnout všechny předchozí v aktivity, je však plně soběstačný bez cizí pomoci
3	středně těžká nemohoucnost, pacient vyžaduje pomoc, ale je schopen chůze bez pomoci
4	středně těžká až těžká nemohoucnost, pacient je schopen chůze jen s pomocí, není schopen bez cizí pomoci zvládnout své tělesné potřeby
5	bezmocnost, pacient je inkontinentní, upoután na lůžko a vyžaduje trvalou péči
6	smrt

Jedná se o sedmistupňovou stupnici hodnotící funkční nezávislost, tedy omezení pacienta v jeho každodenním životě. Stupnice pokrývá celou škálu funkčních výsledků od žádných příznaků až po smrt, tíži postižení hodnotí body 0-6, kdy nula je nejlepší možné skóre pro pacienta bez funkčního omezení a neurologického deficitu (Tabulka 4). Pro určení hodnoty mRS lze použít strukturované interview. Malý počet jednotlivých stupňů může vést k menší specifitě hodnocení oproti podrobnějším stupnicím, nicméně změna o jeden bod mRS je již hodnocena jako signifikantní funkční změnou, proto je také hojně využívána jako sledovaná proměnná výchozího stavu v klinických studiích hodnotících účinnost či neúčinnost zavedené terapie v odpovídajících skupinách. Nižší specifita je také dána faktem, že výslednou hodnotu mohou ovlivňovat jiné handicap, než reziduum po cévní mozkové příhodě. Metaanalýza velkých studií popisující variabilitu mezi hodnotiteli mRS dokazuje spolehlivost (standardizaci) tohoto hodnocení ( $\kappa = 0,46$  a váženým  $\kappa 0,90$ ) [87].

### 1.7.3. Barthel index (Bathelové škála)

Jedná se o nejrozšířeněji používanou stupnici hodnotící soběstačnost motorických aktivit běžného denního života. Index Bathelové byl prvně prezentován v r. 1965 [88]. Motivem k jeho vytvoření byla potřeba škály vhodné pro praktické využití, která hodnotí vývoj soběstačnosti v běžných denních aktivitách u pacientů s chronickým onemocněním (původně u pacientů s neuromuskulárními a muskuloskeletálními onemocněními). Využití této škály není vhodné pro akutní stavy onemocnění, jelikož výsledná hodnota může být zkreslena vnějšími vlivy (vliv akutní medikace, indikovaný klid na lůžku, zavedení močového katetru), výsledné skóre může stav pacienta podhodnocovat. Existují dvě hlavní verze: původní formulář s 10 položkami a rozšířená verze s 15 položkami. Nejběžnější je deseti položková verze, kdy každá položka je hodnocena 0-15 body. Maximální možné hodnocení je 100 bodů, které dosáhne osoba plně soběstačná. Se snižující se hodnotou skóre stoupá závislost jedince na druhé osobě (podrobněji Tabulka 5). Spolehlivost této škály je vysoká u pacientů bez kognitivního deficitu i při získávání dat anamnesticky či po telefonu. Systematická review a hodnocení metaanalýz dokazují, že „interrater reliability“ je vynikající [89]. U hospitalizovaných pacientů hodnota BI nad 40 bodů definuje skupinu pacientů s větším předpokladem propuštění do domácího prostředí, zdá se, že skóre 60 bodů je stěžejní, kdy pacienta přecházejí od závislosti k asistované závislosti [90]. Jako u ostatních škál není tato stupnice schopna zahrnout všechny důležité modalities, které mohou hodnocení aktivit denního života ovlivnit, např. pacienti s fatickou poruchou mohou dosáhnout maximální hodnoty BI, nicméně jejich nezávislost v běžném životě bude jistě omezená.

**Tabulka 5.** Barthelové index základních všedních činností.

<b>Činnost</b>	<b>Provedení činnosti</b>	<b>Bodové skóre</b>
<b>1. najedení, napití</b>	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
<b>2. oblékání</b>	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
<b>3. koupání</b>	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
<b>4. osobní hygiena</b>	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
<b>5. kontinence moči</b>	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
<b>6. kontinence stolice</b>	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
<b>7. použití WC</b>	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
<b>8. přesun na lůžko</b>	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
<b>9. chůze po rovině</b>	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
<b>10. chůze do schodů</b>	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0

Hodnocení stupně závislosti v základních všedních činnostech: 0–40 bodů = vysoký stupeň závislosti; 41–60 bodů = střední stupeň závislosti; 61–95 bodů = lehký stupeň závislosti  
96–100 bodů = nezávislý

#### 1.7.4. SF-36 (36- Item Short Sort Survey)

SF- 36 je sebehodnotící dotazník, jelikož hodnotí složku fyzickou i psychickou je vhodný k posouzení celkového zdravotního stavu. Je široce využíván k hodnocení kvality života související se zdravím, svoji platnost dokázal u rozličných onemocnění [91-93]. Původní SF-36 pocházel z práce neziskové organizace Medical Outcome Study [94, 95], kterou provedla společnost RAND Corporation. Původně autoři vytvořili dotazník pro měření zdraví na individuální úrovni pro běžné použití v klinické praxi, výzkumu, pro hodnocení zdravotní politiky a financování zdravotní péče. Dotazník se skládá z 36 otázek rozložených do 8 domén: omezení fyzické činnosti, omezení pro fyzické problémy, tělesnou bolest, celkové zdraví, vitalitu, sociální funkce, omezení pro emoční problémy a omezení se vztahem k duševnímu zdraví. Dále v dotazníku pacient v jedné položce srovnává své zdraví nyní a před rokem. V rámci každé domény jsou jednotlivé odpovědi ohodnoceny a výsledná hodnota za použití skórovacího manuálu transformována na škálu 0-100 bodů. Nižší skóre SF 36 signalizuje horší zdravotní stav.

Existuje celá řada dalších, méně frekventně či lokálně užívaných škál pro hodnocení pacientů po cévní mozkové příhodě. Patří mezi ně: Index ADL podle Katze, GOS – Glasgow outcome Scale, SIS – Stroke outcome scale, SS – QOL – Stroke Specific Quality of Life Scale, IADL – Instrumental activities of daily living scale.

## 1.8. Kvalita života pacientů po CMP a následné stavy po CMP

Kvalitu života je obtížné definovat. Jde o pojem víceméně abstraktní a subjektivní. Lze jej pro zjednodušení charakterizovat v rámci vícerozměrné veličiny, která má však různý význam pro různé osoby. Přesto je kvalita života v odborné i neoborné komunitě jednoznačně vnímána jako důležitá charakteristika. Pod význam slova kvalita života můžeme zařadit řadu pojmů, a to jak aspekty hmotné, tak nehmotné. U problematiky související se zdravotní péčí mluvíme o „kvalitě života související se zdravím (HRQL)“, protože je nejvíce zaměřena na ty problémy, kterou jsou nejvíce ovlivněny danou nemocí [96]. HRQL odpovídá tomu, do jaké míry je obvyklá nebo očekávaná fyzická, emocionální a sociální pohoda ovlivněna zdravotním stavem nebo léčbou [97].

Kvalitu života můžeme hodnotit na základě objektivních i subjektivních postupů. Nástroji k hodnocení kvality života standardizovaným způsobem jsou dotazníky, které lze rozdělit



na generické nebo specifické pro daný typ onemocnění. Další možností je vyhodnocení specifickými neuropsychologickými testy [98]. Důležitost upřednostnění měření HRQL z pohledu jednotlivce, nežli z pohledu vnějších pozorovatelů je zdůrazněna rozsáhlou literaturou dokumentující rozdílné odhady symptomů a HRQL mezi pacienty a jejich lékaři [99].

Historicky byla délka přežití na konkrétní onemocnění považována za nejdůležitější faktor hodnocení úspěšnosti léčby, v posledních desetiletích je však v popředí komplexnější monitorace kvality léčby, QoL je jedním z významných ukazatelů efektivnosti terapie, a samozřejmě s narůstajícím objemem léčebných možností a intervencí je stále větší potřeba hodnotit efekt léčby více faktory, především pro zhodnocení farmakoekonomických ukazatelů.

Výsledky hodnocení QoL u pacientů po prodělané CMP budou různorodé dle sledovaných parametrů. Výše zmíněné hodnocení dle SF 36 může být jedním z nástrojů při hodnocení kvality života nemocných po CMP [93, 100, 101].

## **1.9. Deprese a anxieta po CMP**

Přítomnost deprese či úzkosti po CMP je běžná, ačkoliv je obtížné ji přesně kvantifikovat kvůli rozdílným metodologickým postupům mezi studiemi (např. v některých pracích byli vyřazeni pacienti s fatickou poruchou). Metaanalýza z roku 2013 shrnující data ze 43 studií na více než 20 000 pacientech zjistila, že prevalence deprese pozorovaná v různém časovém období od vzniku CMP dosahuje 29 % (CI 25-32%) [102]. Tíže fyzického postižení, závažnost CMP, přítomnost deprese v předchorobí, kognitivní porucha a nedostatečné rodinné a sociální zázemí představují možné rizikové faktory vzniku deprese [103]. Přítomnost deprese po CMP může mít nepříznivý dopad na následnou rehabilitaci a zotavení po CMP a může zvýšit riziko jednoleté mortality po CMP [104]. Screening přítomnosti deprese po CMP se všeobecně doporučuje. Bylo zjištěno, že jediná otázka „Cítíte se často smutný nebo depresivní?“ má senzitivitu 86% a specifickou 78% při použití Montgomeryho-Asbergové strukturovaného hodnocení deprese [105]. Důkazy týkající se specifické farmakologické i nefarmakologické léčby po CMP jsou omezené, doporučovaný přístup je stejný jako u pacientů s depresí jiné etiologie [28, 103]. Průzkum z roku 2020 na velkém souboru pacientů dospěl k závěru, že existuje jen málo důkazů o tom, že farmakologické nebo psychologické postupy léčby CMP snižují prevalenci deprese po CMP a je zapotřebí podrobit tuto oblast dalšímu zkoumání [106, 107].

Úzkost postihuje přibližně 25% pacientů po cévní mozkové příhodě a nejběžnějším podtypem úzkosti je u této populace pacientů fobická porucha [107]. V práci zahrnující 175 pacientů po CMP či TIA byli mladší pacienti a poté pacienti s anamnézou předchozí anxiety/deprese vystaveni vyššímu riziku rozvoje úzkosti ve třech měsících po CMP. Současně jedinci s úzkostí a CMP vykazují horší sledované parametry kvality života [107, 108]. Obdobně jako u léčby deprese po CMP existují omezené důkazy o specifických možnostech léčby anxiety u jedinců po prodělané CMP [109].

## 2. Praktická část

### 2.1. Východisko řešené problematiky

Ačkoliv je v současné době kladen velký důraz na péči o pacienty s CMP v akutní fázi, můžeme toto brát pouze jako špičku ledovce rozsáhlého problému léčby a prevence (primární i sekundární) kardiovaskulárních onemocnění. Základním předpokladem, jak omezit dopady kardiovaskulárních chorob na zdraví celé populace a náležitě formulovat zdravotnickou politiku, je znát epidemiologickou situaci v oblasti dané choroby. První cestou je sledovat specifickou mortalitu a morbiditu na konkrétní chorobu (respektive zejména její vývoj v delším časovém období), prostředky vložené do její léčby a celospolečenské dopady invalidizace touto chorobou způsobené. Tento přístup, u nás realizovaný především Ústavem zdravotnické informace a statistiky (ÚZIS), nám dává globální pohled na zdravotnické následky příslušné choroby. Tedy nakolik se dané onemocnění podílí na celkové mortalitě, tj. zejména zdali její nižší incidence a smrtnost vedla k prodloužení průměrné délky lidského života. Příkladem takovéto globální informace je fakt, že celková mortalita v ČR po roce 1989 poměrně zásadně klesla a největší zásluhu na této skutečnosti má právě pokles mortality na kardiovaskulární choroby. Jakkoliv tato informace představuje možná nejobjektivnější obraz „celkového zdraví populace“, nelze jednoznačně určit, zda za tímto poklesem stojí snížení incidence kardiovaskulárních příhod (připsatelné převážně na vrub prevence a snížení dopadu kardiovaskulárních rizikových faktorů), či zda jde o efekt prodloužení přežívání pacientů s kardiovaskulárními chorobami (na vrub prudkého rozvoje léčby, zejména péče o pacienty s akutní manifestací příslušné kardiovaskulární choroby). Fakticky lze nejspíše konstatovat, že v praxi se oba jevy vzájemně kombinují a doplňují. Oba výše popsané přístupy k objektivizaci zdravotních dopadů příslušné choroby také v podstatě korelují s dvěma základními modely kardiovaskulární prevence, kterými jsou tzv. celospolečenský (populační) model a tzv. high-risk (lékařský) model.

Sekundárně preventivní léčba kardiovaskulárních chorob je nedílnou součástí péče o pacienty s již manifestovanou kardiovaskulární chorobou aterosklerotické a trombotické, tedy částečně ovlivnitelné, etiologie ve snaze redukovat riziko fatality a incidence rekurentních kardiovaskulárních příhod. Náležitě prováděná sekundární prevence by tak měla prodloužit individuální dobu života osob postižených příslušnou kardio/cerebrovaskulární chorobou, ideálně při maximální dosažitelné fyzické i duševní

funkční kapacitě. Stejně důležitým parametrem sekundární prevence je i redukce dlouhodobých komplikací (v případě CMP – např. rozvoj vaskulární demence), manifestaci atherotrombotické choroby v jiné anatomické lokalizaci, obecné potřeby revaskularizaci, a jakkoliv toto bývá často opomíjeno, i celkové zlepšení či alespoň udržení kvality života postiženého jedince. Základní principy, jak dosáhnout tohoto cíle, jsou extenzivně definovány sérií pravidelně obnovovaných evropských doporučení („Guidelines“) pro prevenci kardiovaskulárních chorob již od roku 1994 [110-116]. Od třetí revize těchto doporučení [112] jsou opatření u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě považována za jednu ze základních priorit kardiovaskulární prevence při jednoznačném a logickém argumentu, že etiologie koronárních a cerebrovaskulárních chorob je v řadě aspektů velmi podobná, ne-li identická. Skutečnou úroveň implementace principů sekundární prevence do klinické praxe se snaží systematicky mapovat už řadu let projekt EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events). Ten byl zahájen v roce 1995/96 a další prakticky identické fáze následovali v letech 1999/2000, 2006/7, 2012/13 a 2017/18 (tj. EUROASPIRE II-V [117-121]). Tyto práce ukázaly vysokou prevalenci neadekvátně kontrolovaných modifikovatelných rizikových faktorů a nedostatečnou preskripci základní farmakoterapie v sekundární prevenci ICHS (a to v celé Evropě, včetně České republiky). Srovnatelná data pro ischemické CMP dlouho prakticky neexistovala, až do realizace tzv. “stroke specific modulu” projektu EUROASPIRE III. Z této podstudie [122] vyplynulo, že principy sekundární prevence jsou do klinické praxe u pacientů po první ischemické CMP implementovány ještě méně důsledně, než je tomu v případě sekundární prevence po infarktu myokardu. Toto zjištění přinejmenším částečně může přispět k faktu, že prognóza pacientů po ischemické CMP je nápadněji horší, než je tomu v případě infarktu myokardu [123] (jakkoliv velkou roli hraje i vyšší věk na manifestaci cerebrovaskulárních příhod). Druhá podobná deskriptivní studie u pacientů po ischemické CMP byla realizována v letech 2012-13 (ESH Stroke survey) podle prakticky identického protokolu [124] a v České republice navíc ve stejných centrech. Některé vlastní výsledky, zahrnuté do této dizertační práce jsou postaveny právě na základě dat z těchto studií.

Dále se aktuální celospolečenská pozornost stále více zaměřuje na faktory, které jsou epidemiologicky a statisticky obtížně uchopitelné, nicméně v kontextu života jednotlivých pacientů zcela zásadní, jako je kvalita života s danou chorobou nebo s následky choroby. Dostatečné zmapování této problematiky by mělo být základem pro další diskuzi.

## 2.2. Cíle analýzy a základní řešení otázky

Základním cílem naší analýzy bylo stanovit, jaké jsou životní vyhlídky pacientů přijatých k hospitalizaci pro ischemickou CMP, jaké další okolnosti ovlivňují jejich osud.

Položili jsme si tedy následující konkrétní úkoly:

- Zjistit hospitalizační, krátkodobou a střednědobou mortalitu těchto pacientů a míru její změny v posledních dvou dekadách. (Část 1)
- Analyzovat možné faktory ovlivňující mortalitu pacientů či rekurenci ischemické CMP v průběhu pětiletého sledování. (Část 1)
- Průřezově identifikovat hlavní klinické a psychosociální faktory ovlivňující kvalitu života chronických stabilizovaných pacientů po první ischemické CMP a prospektivně zhodnotit, nakolik zhoršená kvalita života sama o sobě indikuje zvýšenou mortalitu. (Část 2)

## 3. Praktická část I.

### 3.1. Metodika

#### 3.1.1. Design a studovaná populace

Z hlediska designu se jedná o epidemiologickou prospektivní studii, kde základním sledovaným výstupem („outcome“) bylo úmrtí pacienta, u části studovaného souboru i rekurence ischemické CMP (tento sekundární výstup bylo možné zjistit pouze u cca první poloviny souboru, neboť pravidla pro nakládání s těmito daty se mezitím změnila).

Pacienti hospitalizovaní po CMP byli identifikováni v nemocničním informačním systému FN Plzeň na základě deklarované primární příčiny hospitalizace v propouštěcí zprávě (či Listu o prohlídce zemřelého). Celkem ve FN Plzeň došlo mezi 1.1.2003 a 31.12.2019 k 14729 hospitalizacím pro některý typ mozkové příhody (kdy pacienti byli primárně přijati na neurologickou kliniku či na jednu z 5 klinik nebo oddělení zaměřených na interní problematiku). Z toho počtu však bylo vyřazeno 4060 hospitalizací, neboť proběhlá mozková příhoda byla hemoragické etiologie a následně bylo vyřazeno dalších 244 osob, u kterých po zhodnocení dostupné dokumentace byla finálně zjištěna jiná příčina hospitalizace nežli CMP, či se jednalo o cizí státní příslušníky, kde nebylo možné ověřit jejich vitální status. Finální soubor činí po vyřazení duplicit (rekurentních hospitalizací téhož jedince) 9076 pacientů, u nichž v průběhu 17letého období došlo k ischemické cévní mozkové příhodě.

#### 3.1.2. Vyšetřovací procedury

Na základě údajů obsažených v nemocničním informačním systému FN Plzeň byla částečně automaticky a v nezbytných případech manuálně vytvořena poměrně rozsáhlá databáze předmětných pacientů. Pomocí rodných čísel těchto pacientů byla naše databáze agregována s údaji obsaženými v Centrálním registru obyvatelstva, spravovaným ÚZIS a získána tak data úmrtí a deklarovaná primární příčiny ICD klasifikací (tak jak jsou ze zákona uváděny v Listu o prohlídce mrtvého); tento průzkum vitálního statusu byl realizován k 31.12.2020, tedy u celého souboru máme k dispozici stanovení přinejmenším jednoleté mortality, zatímco pro pacienty přijaté před 1.1.2015 dokonce i pětileté mortality. Kalkulace statistické síly velikosti vzorku stanovila, že náš vzorek byl sufficientní k posouzení pětileté mortality s 5% relativní přesností.

U pacientů přijatých k hospitalizaci pro CMP v období 2003-2012 byla zjištěna k 31.12.2017 navíc ještě i pětiletá incidence rekurentních ischemických CMP, a to rovněž na základě údajů spravovaných ÚZIS (k později hospitalizovaným pacientům to již změněná pravidla pro nakládání s těmito údaji ze strany ÚZIS neumožnila zjistit). U téhož podsouboru byla dále zjištěna celá řada dalších údajů, obsažených v nemocničním informačním systému, jako byly některé laboratorní parametry zachycené během hospitalizace (glykémie, lipidogram, kreatinin, krevní obraz...), dále anamnéza některých konkomitantních chorob (fibrilace síní, hypertenze ...), specifická léčba použitá v akutním managementu CMP (trombolýza, trombektomie) nebo medikace doporučená v propouštěcí zprávě (antiagregační či antikoagulační léčba, statiny, antidiabetika, ACE inhibitory...). Posledním krokem bylo odstranění všech údajů umožňujících konkrétní osobní identifikaci zařazených pacientů a veškeré analýzy již byly realizovány na anonymizovaných datech.

### 3.1.3. Zpracování dat

Statisticky byla data testována pomocí softwaru STATISTICA 8 a STATA/SE 8. Pomocí tohoto softwaru byla prováděna deskriptivní statistika, ale i základní testování t-testem, Mann Whitney U testem, resp. Kruskal Wallis Anova testováním. Mortalitní analýza byla založena na Coxově regresním modelu proporcionálních rizik.

### 3.1.4. Etické aspekty

Všechny studijní procedury byly prováděny v souladu s principy Správné klinické praxe ve smyslu Helsinské deklarace z roku 1964 a pozdějších dodatků. Protokol byl schválen lokální Etickou komisí Fakultní nemocnice Plzeň, pacienti podepsali v úvodu hospitalizace informovaný souhlas. Se všemi získanými daty je nakládáno v souladu se Zákonem na ochranu osobních údajů a směrnicí GDPR Evropské komise.

## 3.2. Souhrn výsledků

### 3.2.1. Prognóza pacientů hospitalizovaných pro ischemickou CMP a trend mortality

Celkem bylo v této subanalýze hodnoceno 9076 pacientů (průměrný věk 71,8 let (SD  $\pm$  12,3), 51,9 % mužů), kteří byli v letech 2003-2019 hospitalizováni ve FN Plzeň pro ischemickou CMP (vybrané základní údaje souboru udává Tabulka 6). Celkem 7737 pacientů bylo iniciálně přijato na neurologickou kliniku, zatímco 1340 pacientů na lůžko některého z interních oddělení. Z tohoto počtu k 31.12.2020 zemřelo 5583 osob při

mediánu sledování 1249 (IQR: 212-2658) dní. Pokud tento údaj časově standardizujeme, tak hospitalizační mortalita (case-fatality) činila 9,1%, 30denní mortalita 14,2%, jednoroční mortalita 28,4% a pětiletá mortalita (u části vzorku 2003-2015) 49,8%. V případě, že z výpočtu vyřadíme pacienty, kteří zemřeli během hospitalizace, a za celek budeme považovat pouze ty, kteří byli z úvodní hospitalizace propuštěni (tj. akutní ataku CMP přežili), bude třicetidenní mortalita činit 5,8%, jednoroční 21,2% a pětiletá 44,8%.

**Tabulka 6.** Základní údaje souboru pacientů hospitalizovaných pro ischemickou cévní mozkovou příhodu v průběhu let 2003-2019

	Celé období	2003-2007	2008-2011	2012-2015	2016-2019	p pro trend*
n	9076	2290	2304	2336	2146	-
věk [let]	71,8 (12,3)	72,1 (11,4)	71,6 (12,5)	71,6 (12,3)	71,8 (13,2)	0,564
pohlaví [% mužů]	51,9	50,9	50,6	52,7	53,6	0,136
doba hospitalizace [dní]	7,7 (10,5)	9,3 (7,8)	8,4 (16,9)	6,8 (6,5)	6,2 (6,0)	0,0001
hospitalizace na iktové jednotce [%]	53,8	53,6	45,5	53,2	63,4	<0,0001
trombolýza [%]	25,0	2,4	18,1	32,5	48,1	<0,0001
trombektomie [%]	2,3	0	0	2,4	7,2	<0,0001

*průměr (standardní odchylka) či proporce, \*Kruskal-Wallis ANOVA*

Jak se dalo čekat, významnou determinantu mortalitního rizika jako závislé proměnné představoval zejména věk pacientů; každá věková dekáda byla spojena s asi 74-91 % zvýšením rizika úmrtí (Tabulka 7). Ve všech definovaných obdobích (tj. během hospitalizace, prvních 30 dnů, atd.) paradoxně zvyšovalo relativní riziko úmrtí i alespoň přechodné umístění pacienta na iktové jednotce. V případě úmrtí během hospitalizace do 1 roku od přijetí i také provedení trombektomie jako součást úvodního managementu. Hospitalizace delší 10 dnů byla spojena se sníženým rizikem úmrtí během hospitalizace a prvních 30 dnů, zatímco v případě jednoroční a pětileté mortality relativní riziko úmrtí naopak zvyšovala. Trombolýza významně snižovala relativní riziko úmrtí do 1 roku, těsně za hranicí významnosti byla v případě hospitalizační mortality. Naopak v případě pětileté mortality byl její efekt v podstatě neutrální. Pokud použijeme jako závislou proměnnou kardiovaskulární mortalitu, vymizí statistická významnost benefitu podané trombolýzy i v případě jednoroční mortality. Relativní riziko úmrtí z kardiovaskulární příčiny, spojené s ostatními faktory zůstalo prakticky stejné jako v případě, pokud použijeme celkovou mortalitu (není uvedeno v tabulce).



**Tabulka 7.** Relativní mortalitní riziko některých základních charakteristik pacientů.

závislá proměnná	úmrť během hospitalizace		úmrť do 30 dnů	
	věková dekáda	1,74 (1,62-1,87)	<0,0001	1,74 (1,63-1,86)
mužské pohlaví	0,90 (0,78-1,05)	0,177	0,97 (0,85-1,10)	0,602
sezona <sup>#</sup>	1,00 (0,94-1,08)	0,906	1,04 (0,96-1,14)	0,314
hospitalizace >10 dní	0,51 (0,42-0,61)	<0,0001	0,52 (0,44-0,61)	p<0,0001
iniciální hospitalizace na neurologii	0,26 (0,21-0,32)	<0,0001	0,25 (0,21-0,31)	p<0,0001
hospitalizace na iktové jednotce	2,20 (1,78-2,71)	<0,0001	3,12 (2,57-3,77)	p<0,0001
trombolýza	0,82 (0,66-1,01)	0,06	0,91 (0,75-1,10)	0,320
trombektomie	1,64 (1,08-2,50)	0,021	1,57 (0,86-2,87)	0,144
závislá proměnná	úmrť do 1 roku		úmrť do 5 let	
věková dekáda	1,87 (1,79-1,95)	<0,0001	1,91 (1,84-1,98)	<0,0001
mužské pohlaví	1,07 (0,99-1,16)	0,110	1,13 (1,05-1,21)	0,001
sezona <sup>#</sup>	1,00 (0,97-1,04)	0,906	0,98 (0,93-1,02)	0,291
hospitalizace >10 dní	1,02 (0,93-1,11)	<0,0001	1,17 (1,08-1,26)	<0,0001
iniciální hospitalizace na neurologii	0,45 (0,40-0,51)	<0,0001	0,51 (0,47-0,57)	<0,0001
hospitalizace na iktové jednotce	1,97 (1,77-2,20)	<0,0001	1,63 (1,50-1,78)	<0,0001
trombolýza	0,88 (0,78-0,98)	0,023	1,01 (0,90-1,12)	0,908
trombektomie	1,43 (1,11-1,83)	0,005	-	-

Coxův model proporcionálních rizik [poměr rizik (95% intervaly spolehlivosti); p]; <sup>#</sup>2003-07, 2008-11, 2012-15 a 2016-19

Základní otázkou, kterou jsme si v celé této části položili bylo, zdali je možno v průběhu celého 17letého období vysledovat nějaký jednoznačný trend ve změně mortality (ideálně ve smyslu jejího poklesu). Všechny 3 sledované veličiny, tj. nemocniční, 30denní a jednorocní úmrtnost pacientů v jednotlivých letech vysoce fluktuují (Graf 1) a rozdíly mezi jednotlivými roky jsou samozřejmě vysoce statisticky signifikantní (p pro trend <0,0001, Kruskal-Wallis ANOVA). Na druhé straně, vysledovat z těchto výsledků nějaký racionálně interpretovatelný trend nelze. Pokud jsme použili jednorocní mortalitu jako závislou proměnou, měl rok hospitalizace zcela neutrální roli i po adjustaci na základní kovariety (věková dekáda, pohlaví, doba hospitalizace >10 dní a příjem na Neurologickou kliniku) [HRR pro rok hospitalizace činilo 1,00 (95%CI: 0,99-1,01), p=0,452]. Totéž platí i o riziku úmrť mezi dimisí a prvním rokem od přijetí [HRR 0,99 (95%CI: 0,98-1,01), p=0,071]. Staticky významný vliv roku hospitalizace byl zaznamenán pouze, pokud bylo úmrť v 2.-5. roce hodnoceno jako závislá proměnná [HRR 0,98 (95%CI: 0,97-0,99), p=0,010], tedy u pacientů, kteří přežili akutní ataku a již se plně stabilizovali. Tato analýza mohla být ale provedena jen u osob hospitalizovaných do konce roku 2015 a faktický dopad tohoto jevu bude spíše marginální.

**Tabulka 8.** Adjustované riziko celkové a kardiovaskulární mortality ve podskupinách podle roku hospitalizace

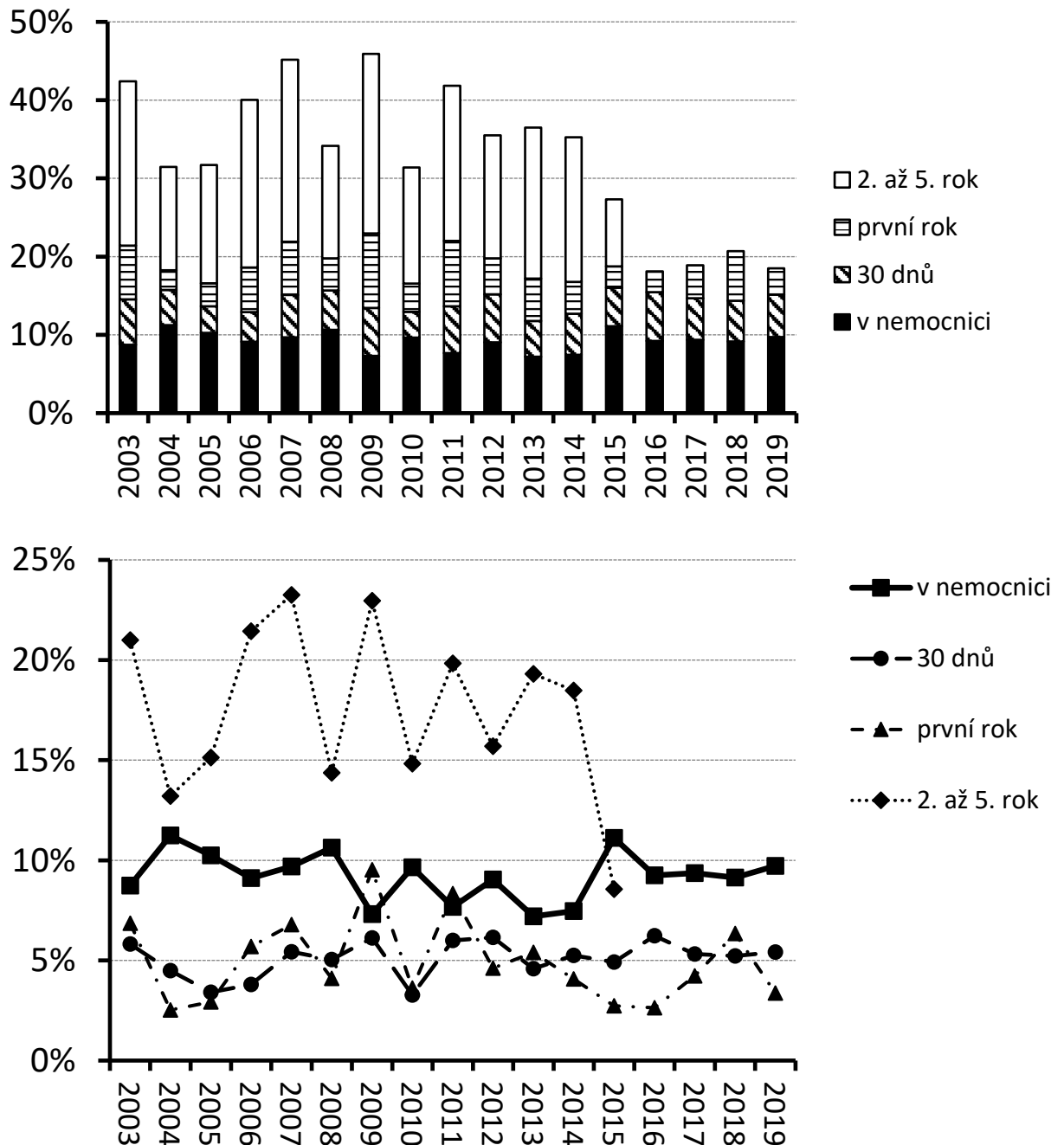
podskupina	n	Srovnání skupin	HRR ( $\pm 95\%$ CI)	p
<b>celý soubor (n=9076)</b>				
<b>1-roční celková mortalita:</b>				
2003 – 2007 (A)	2290	-	1	-
2008 – 2011 (B)	2304	B versus A	1,06 (0,85-1,31)	0,621
2012 – 2015 (C)	2336	C versus A	0,99 (0,95-1,04)	0,796
2016 – 2019 (D)	2146	D versus A	1,01 (0,59-1,73)	0,982
<b>1-roční kardiovaskulární mortalita:</b>				
2003 – 2007 (A)	2290	-	1	-
2008 – 2011 (B)	2304	B versus A	0,98 (0,76-1,26)	0,861
2012 – 2015 (C)	2336	C versus A	0,98 (0,63-1,52)	0,919
2016 – 2019 (D)	2146	D versus A	1,25 (0,61-2,22)	0,648
<b>5-letá celková mortalita:</b>				
2003 – 2007 (A)	2290	-	1	-
2008 – 2011 (B)	2304	B versus A	0,91 (0,78-1,07)	0,273
2012 – 2015 (C)	2336	C versus A	0,86 (0,65-1,13)	0,280
<b>5-letá kardiovaskulární mortalita:</b>				
2003 – 2007 (A)	2290	-	1	-
2008 – 2011 (B)	2304	B versus A	0,89 (0,73-1,09)	0,248
2012 – 2015 (C)	2336	C versus A	0,82 (0,58-1,15)	0,250
<b>věk <math>\leq 65</math> let (n=2417)</b>				
<b>1-roční celková mortalita:</b>				
2003 - 2007 (A)	579	-	1	-
2008 - 2011 (B)	644	B versus A	0,91 (0,47-1,75)	0,770
2012 - 2015 (C)	639	C versus A	0,38 (0,12-1,23)	0,106
2016 - 2019 (D)	555	D versus A	0,68 (0,12-3,71)	0,652
<b>1-roční kardiovaskulární mortalita:</b>				
2003 - 2007 (A)	579	-	1	-
2008 - 2011 (B)	644	B versus A	0,78 (0,34-1,80)	0,559
2012 - 2015 (C)	639	C versus A	0,37 (0,08-1,70)	0,200
2016 - 2019 (D)	555	D versus A	0,67 (0,07-6,15)	0,723
<b>5-letá celková mortalita:</b>				
2003 - 2007 (A)	579	-	1	-
2008 - 2011 (B)	644	B versus A	0,98 (0,59-1,60)	0,919
2012 - 2015 (C)	639	C versus A	0,63 (0,27-1,48)	0,290
<b>5-letá kardiovaskulární mortalita:</b>				
2003 - 2007 (A)	579	-	1	-
2008 - 2011 (B)	644	B versus A	0,89 (0,46-1,77)	0,759
2012 - 2015 (C)	639	C versus A	0,63 (0,19-2,06)	0,443

HRR ( $\pm 95\%$  CI), hazard risk ratio (95% konfidenční intervaly); adjustováno na věkovou dekádu, pohlaví, rok hospitalizace, dobu hospitalizace  $>10$  dní a hospitalizaci na Neurologické klinice

Abychom minimalizovali vliv fluktuační mortality mezi jednotlivými roky, analyzovali jsme časový trend poté, co jsme celé období rozdělili do 4 větších časových bloků. Základní charakteristika souboru rozděleného do 4 časových bloků je uvedena Tabulce 8. Ani poté, když jsme použili období 2003-2007 jako referenční, nebyl pozorován žádný významný rozdíl v jednoleté či pětileté celkové i kardiovaskulární mortalitě. Totéž lze konstatovat, i

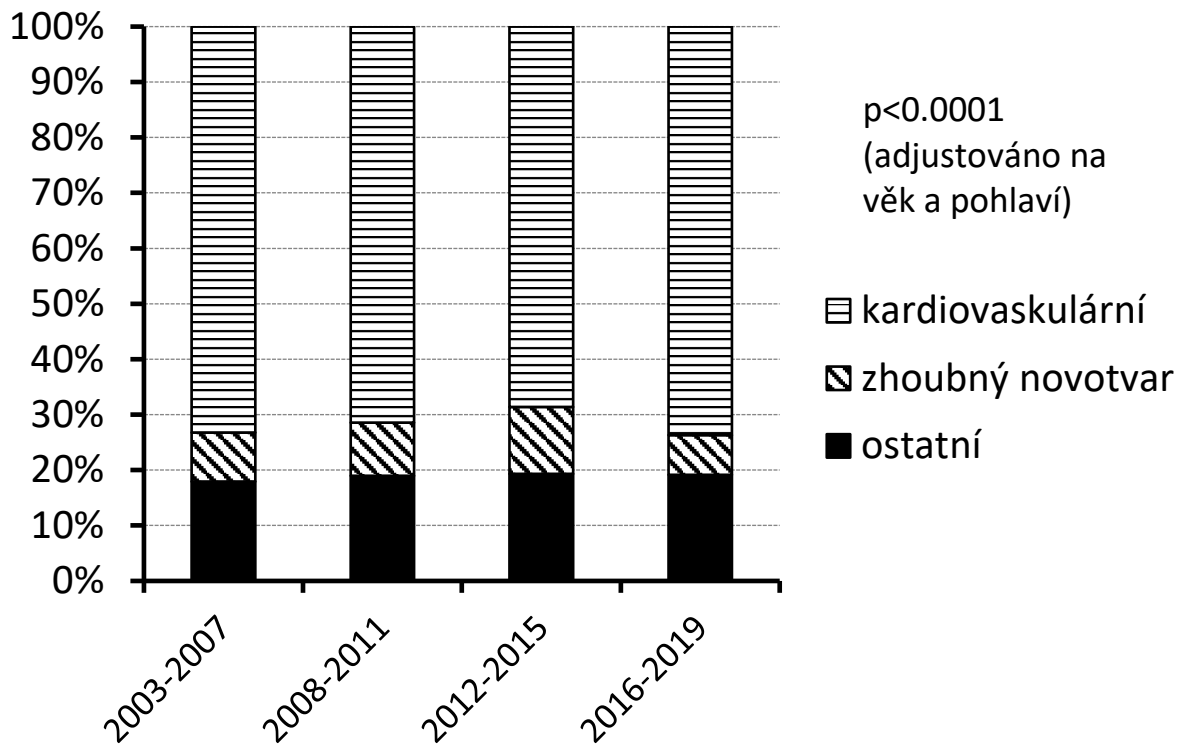
pokud byly do této analýzy zařazeni pouze pacienti ve věku 65 let a méně (zde lze předpokládat nižší efekt případných komorbidit a zřejmě i agresivnější léčebná opatření v akutním stádiu).

**Graf 1a + b:** Změny standardizované úmrtnosti v průběhu sledovaného období



Posledním krokem této analýzy bylo určit, zdali se v průběhu sledovaného období nezměnila proporce hlavních příčin úmrtí (tj. kardiovaskulární choroby, novotvary, ostatní diagnózy) (Graf 2). Jakkoliv proporce těchto diagnóz byla mezi 4 sledovanými časovými bloky statisticky významná, skutečné rozdíly byly spíše marginální.

**Graf 2.** Proporce hlavních příčin úmrtí ve čtyřech sledovaných časových obdobích



### 3.2.2. Okolnosti hospitalizace jako prediktory celkové mortality a rekurence ischemické CMP

Tato subanalýza byla realizovaná u podsouboru pacientů přijatých k hospitalizaci pro ischemickou CMP v období 2003-2012 a na rozdíl o předcházejícího souboru zde byly zjištěny podrobnější charakteristiky pacientů a okolnosti, které během hospitalizace nastaly a jaká medikace byla pacientům v rámci dimise doporučena (přehled základních charakteristik viz. Tabulka 9). Navíc, kromě mortality zde byly během 5letého follow-up sledovány i rekurence ischemických CMP.

**Tabulka 9:** Základní charakteristiky, doporučená medikace a další okolnosti zjištěné během hospitalizace u podsouboru pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou, hospitalizovaných v letech 2003-2012

n	4259
věk [let]	71,6 (0,20)
<i>věk ≥65 let [%]</i>	72,6
mužské pohlaví [%]	52,1
doba hospitalizace pro iCMP [dny]	8,4 (9,2)
<i>hospitalizace &gt;7dní [%]</i>	40,8
anamnéza předcházejí iCMP [%]	4,4
hypertenze [%]	83,4
fibrilace síní či flutter [%]	25,0
LDL-cholesterol [mmol/L]	3,37 (7,3)
<i>LDL ≥2,5 mmol/L [%]</i>	62,2
glykemie [mmol/L]	7,69 (3,91)
<i>glykemie ≥7 mmol/L [%]</i>	43,0
kreatinin [umol/L]	105,1 (59,7)
<i>zvýšený kreatinin<sup>§</sup> [%]</i>	51,7
trombolýza v rámci léčby této iCMP [%]	8,1
ACEi či ARB [%]	60,0
statin [%]	48,9
antidiabetika [%]	20,5
clopidogrel [%]	48,0
antikoagulační léčba [%]	9,6
hemoglobin [g/L]	139,2 (17,3)
hematokrit [%]	41,3 (4,9)

[průměr (standardní odchylka) či *proporce faktoru*]

iCMP, ischemická cévní mozková příhoda, ACEi, inhibitory angiotensin–konvertujícího enzymu; ARB, blokátory receptoru pro angiotenzin II;

<sup>§</sup> ≥106 u mužů či ≥80 mmol/L u žen

Soubor zahrnoval celkem 4259 subjektů o průměrném věku 72 let, z čehož 52% tvořili muži. Standardizovaná celková pětiletá mortalita činila v tomto souboru 49,4% (co do těchto základních charakteristik je tedy prakticky totožný se souborem analyzovaným v předchozí sekci).

Pětiletá incidence kumulativního endpointu úmrtí z jakékoliv příčiny nebo rekurence CMP činila 69,1%. Relativní riziko obou sledovaných endpointů tentokrát významně ovlivňovala celá řada zjištěných charakteristik a kovariátů (Tabulka 10). Celkem nepřekvapivě byl významným faktorem zvýšeného rizika opět věk pacientů a délka hospitalizace. V této analýze se ale významným prognostickým ukazatelem ukázalo i mužské pohlaví. Z anamnestických ukazatelů riziko úmrtí (či kumulativního cíle úmrtí nebo recidivy) významně zvyšovala anamnéza předchozí ischemické CMP, přítomnost fibrilace či flutteru síní. Z biochemických ukazatelů to byly zvýšená glykemie, zvýšený sérový kreatinin, a

naopak pokles hemoglobinu. Osud pacientů v této analýze také významně ovlivnil fakt, jaké lékové skupiny jim byly doporučeny při propuštění. Statiny, clopidogrel a antikoagulační léčba se ukázali jako protektivní faktory, zatímco léčba antidiabetiky byla spojena naopak se zvýšeným rizikem. Poněkud překvapivě, žádný signifikantní přínos nebyl ve smyslu redukce rizika úmrtí či recidivy CMP pozorován u pacientů, jimž byla podána trombolýza.

**Tabulka 10.** Pětileté relativní riziko úmrtí či rekurence ischemické cévní mozkové u podsouboru pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou, hospitalizovaných v letech 2003-2012 (n=4259)

	Úmrtí	p	Úmrtí nebo nefatální rekurence CMP	p
věk $\geq 65$ let	3,13 (2,70-3,63)	<0,0001	1,84 (1,63-2,07)	<0,0001
mužské pohlaví	1,28 (1,16-1,41)	<0,0001	1,14 (1,03-1,25)	<0,0001
hospitalizace >7dní	1,32 (1,20-1,44)	<0,0001	1,20 (1,10-1,11)	<0,0001
rok hospitalizace	1,06 (1,05-1,09)	<0,0001	1,09 (1,07-1,32)	<0,0001
anamnéza předchozí iCMP	1,37 (1,13-1,66)	0,001	1,16 (0,94-1,42)	0,154
hypertenze	1,03 (0,89-1,18)	0,726	0,99 (0,87-1,13)	0,888
fibrilace či flutter síní	1,77 (1,60-1,97)	<0,0001	1,80 (1,61-2,01)	<0,0001
LDL $\geq 2,5$ mmol/L	0,95 (0,86-1,04)	0,273	0,97 (0,88-1,07)	0,538
glykemie $\geq 7$ mmol/L	1,17 (1,06-1,28)	0,001	1,17 (1,07-1,30)	0,001
zvýšený kreatinin	1,25 (1,13-1,37)	<0,0001	1,18 (1,07-1,30)	0,001
trombolýza v rámci léčby iCMP	1,02 (0,85-1,21)	0,853	1,37 (1,17-1,60)	<0,0001
ACEi či ARB [%]	0,93 (0,84-1,02)	0,132	0,98 (0,89-1,08)	0,674
statin [%]	0,68 (0,61-0,75)	<0,0001	0,75 (0,68-0,83)	<0,0001
antidiabetika [%]	1,21 (1,08-1,35)	0,001	1,18 (1,05-1,32)	0,006
clopidogrel [%]	0,65 (0,58-0,72)	<0,0001	0,86 (0,77-0,96)	0,008
antikoagulační léčba [%]	0,52 (0,44-0,61)	<0,0001	0,52 (0,43-0,62)	<0,0001
decil hemoglobinu	0,86 (0,80-0,90)	<0,0001	0,89 (0,84-0,94)	<0,0001

[Hazard ratio (95% konfidenční interval), Cox proportional hazard model]

## 3.3. Diskuze

### 3.3.1. Jaká je prognóza pacientů po ischemické CMP a jak se změnila v posledních dvou dekádách.

Pravděpodobně nejlépe lze asi odpovědět na tuto položenou otázku slovy, že mortalita po CMP je enormně vysoká. V průměru ve sledovaném období 2003-2019 zemřelo do 5 let od manifestace 50 % našeho vzorku, více než 1/5 postižených osob nepřežije ani 1 rok po CMP (což dává prognózu horší, než je tomu u mnohých malignit) a i krátkodobá mortalita (úmrtí do 30 dnů od přijetí) se po celé období pohybovala kolem 15%. Také naše analýza nezahrnuje úmrtí před příjezdem do nemocnice, tím se dá očekávat, že mortalita na CMP může být v globálním měřítku ještě vyšší. Navíc, pokud posuzujeme socioekonomické následky ischemické CMP globálně, je třeba si uvědomit, že jistě velké množství i těch, kteří alespoň jeden rok po CMP přežili, bylo do určité míry invalidizováno, závislé na pomoci blízkých či instituce, nebo přinejmenším omezeno na své kvalitě života (bude diskutováno dále). Například údaj o následném motorickém deficitu sice nemohl být v celém rozsáhlém souboru systematicky zjišťován, nicméně ve vzorku asi 780 pacientů, kteří byli (v průměru 1 rok po manifestaci CMP) vyšetřeni, vykazovalo přinejmenším mírnou formu motorického deficitu asi 33% respondentů [125]. Paradoxně s vyšším rizikem mortality bylo spojeno i umístění pacienta na iktové jednotce

Je celkem jisté, že část pozorované vysoké mortality jde na vrub poměrně vysokého věku postižených pacientů (v našem souboru činil v průměru ~72 let) a asi 10 % sledovaných osob bylo dokonce starších 85 let. Pětileté celkové mortalita však zůstává podobně extrémní i po vyřazení těchto nejstarších osob z analýzy (u osob ve věku  $\leq 85$  let činila 49,4%). Dost alarmující je mortalita i u osob nominálně středního věku ( $\leq 65$  let), tj. 23,1 %. Pozorovaná mortalita byla relativně vysoká v kontextu nejen podobných údajů z celé Evropy, ale i v rámci ČR. Průměrná 30denní mortalita po manifestaci ischemické CMP činila v roce 2017 v zemích OECD 7,7%, zatímco v celé České republice 9,4% [76]. Pozorovaný výsledek krátkodobé mortality na cerebrovaskulární choroby by tedy Plzeňský region (ze kterého naprostá většina zařazených pacientů pochází) řadil zcela nakonec pomyslného žebříčku (na úroveň zemí jako je Litva či Lotyšsko). Je fakt že podobné znevýhodnění západočeského regionu z hlediska kardiovaskulárního rizika jsme pozorovali ještě zhruba v polovině 90.let [126], nicméně doposud jsme se domnívali, že tento rozdíl již časem vymizel. Pokud vezmeme volně dostupná celostátní data z registrů ÚZIS [127], mortalita na kardiovaskulární choroby je v Plzeňském kraji velmi blízko celostátnímu průměru (534,6

versus 537,5 úmrtí na 100 000 obyvatel). Oproti tomuto námi pozorovaný údaj se tedy jeví jako dosti významná anomálie a stál by jistě ještě za bližší zkoumání. Mortaltní riziko pacientů po prodělané iCMP také velmi „vyčnívá“ v kontextu ostatních kardiovaskulárních chorob. Například v jiné studii realizované ve FN Plzeň u pacientů mladších 85 let hospitalizovaných pro akutní infarkt myokardu mezi lety 2006-2015 (n=5159) byla zjištěná pětiletá mortalita 24,2 % (včetně pacientů, kteří zemřeli během hospitalizace[125]). To je asi polovina počtu, který jsme pozorovali u pacientů po ischemické CMP.

Podobně znepokojivý je fakt, že za celé poměrně dlouhé období, které naše analýza obsáhla nelze prakticky doložit žádný přesvědčivý trend k poklesu celkové či kardiovaskulární mortality. Jedinou výjimkou je snad mortalita v období 2-5 let po manifestaci ischemické CMP, kde jsme určitý již statisticky významný trend pozorovali (cca 2% za rok). Tento údaj však mohl být analyzován pouze do roku 2015 a teprve další léta ukážou, zdali je trend reálný, či zda se jedná jenom o výkyv. Je zde také opět patrný nesoulad s celostátními údaji o mortalitě na cerebrovaskulární příhody z registrů ÚZIS, které ukazují po roce 1989 do současnosti jednoznačný pokles jak u mužů, tak u žen (doposud přinejmenším o 50%) Je ale fakt, že tento celostátní údaj pravděpodobně odráží sníženou incidenci cerebrovaskulárních příhod na vrub povšechně zlepšené kontroly hypertenze a ostatních rizikových faktorů v populaci (tedy důsledek primární prevence), zatímco námi zjištěný údaj mortalitu již v sekundární prevenci (resp. tedy spíše dlouhodobou fatalitu choroby), kde je situace bohužel poněkud odlišná.

Zjištěná dlouhodobě neměnná vysoká mortalita u pacientů po ischemické CMP v plzeňském regionu je významně odlišná od údajů ve vyspělých zemích západní Evropy a USA, kde zlepšení přežívání po prodělané CMP je prokazatelné (viz. Praktická část 1.6). Fakt, že mortalita pacientů po prodělané iCMP hospitalizovaných ve FN Plzeň neklesá, je tedy fenomén, který by měl být dále analyzován, v první řadě v kontextu s výsledky v ostatních regionech ČR, a měly by být hledány jeho příčiny. Lze se jen domnívat, zda jednou z možných příčin může být nedostatečná následná rehabilitační péče, pokud vezmeme v potaz fakt, že management v akutní fázi CMP se zakládá na stejných odborných doporučeních a podmínky k jejich implementaci nejsou odlišné, ne-li lepší, např. v dojezdových vzdálenostech do komplexních cerebrovaskulárních center oproti zemím s nižší hustotou zalidnění.



### 3.3.2. Jaké okolnosti ovlivňují mortalitu či rekurenci pacientů po ischemické CMP

Jak se dalo čekat zdaleka nejsilnějším prediktorem jak úmrtí, tak rekurence CMP byl věk, kdy každá věková dekáda byla spojena s asi 74-97 % zvýšením rizika úmrtí. Poměrně výraznou roli zde hrála i anamnéza předchozích CMP, mužské pohlaví a délka hospitalizace (indikující iniciálně nepříznivý průběh cerebrovaskulární příhody). Na druhé straně, z praktického hlediska je důležitější zaměřit se spíše na dopad ovlivnitelných rizikových faktorů. Na tomto místě je asi třeba zmínit zejména dva faktory. Fibrilace či flutter síní byly z hlediska impaktu na osud pacientů hned na druhém místě za věkem, jejich přítomnost byla spojena s asi 80% zvýšením rizika či rekurence CMP během 5 let. Zároveň antikoagulační léčba byla v našem souboru spojena s takřka 50% redukcí rizika sledovaných endpointů, což je v souladu s prakticky veškerou dostupnou evidencí [128]. Na druhé straně, antikoagulační léčbu v době manifestace CMP užívalo v našem souboru jen o něco více než 1/3 pacientů s fibrilací či flutterem. Zlepšení situace na tomto poli je jedním velkých, zatím nepříliš využitých potenciálů, jak prognózu pacientů po CMP zlepšit. Velikým obratem by v tom mohli být přímá antikoagulantia (NOAC, resp. DOAC), které díky své superiorní bezpečnosti a přinejmenším non-inferiorní účinnosti oproti warfarinu [129] mohou být předepisována od roku 2021 pacientům po CMP s fibrilací/flutterem v daleko větší míře než v předchozích letech. Lze také soudit, že přídatnou pozitivní roli zde může hrát už jen fakt, nakolik management léčby DOAC snadnější oproti warfarinu.

Významnou protektivní roli v našem souboru sehrála také léčba statinem, což je opět plně v souladu s dostupnou evidencí. O benefitu této léčebné skupiny u aterosklerotických vaskulárních chorob nejde pochybovat. Takzvaná „druhá“ generace statinových studií (u ICHS to byly studie: AtoZ, IDEAL, PROVE-IT a TNT u post-CMP pacientů studie SPARCL) prokázala, že čím vyšší je použitá dávka, tím vyšší je také v sekundární prevenci přínos statinu ve smyslu redukce velkých kardiovaskulárních příhod (včetně CMP) [130]. Již v roce 2012 byl formulován poměrně přísný léčebný cíl LDL < 1,8 mmol/L, založený na výsledcích výše zmíněných prací, do klinické praxe však proniká s velkou latencí (např. v našich souborech dosáhlo cílové hodnoty LDL < 1,8 mmol/L jen zanedbatelných 14% pacientů). Na tomto fenoménu se může podílet možná neochota ambulantních lékařů předepisovat statiny v nejvyšší dávce (tj. atorvastatin 80mg či rosuvastatin 40 mg), stejně, jako nedostatečné využívání kombinační léčby s ezetimibem. V české části studie EUROASPIRE IV z roku 2012/13 užívalo nejvyšší dostupnou dávku statinu jen zcela zanedbatelných 2,4% pacientů v sekundární prevenci ICHS [131] - u pacientů po CMP se

v našich souborech takovýto jedinec nevyskytl vůbec. Ve studii EUROASPIRE V z roku 2017 to bylo „již“ 26% pacientů po infarktu (což je samozřejmě naprosto nedostatečné). Recentní údaje u post-CMP pacientů v tomto případě nemáme. Určitým řešením by tedy byl tlak na praxi, kdy by nejvyšší dávka statinu byla pacientovi předepsána již při propuštění z hospitalizace pro CMP (nebudeme předpokládat, že toto bude provedeno ambulantně, protože k tomu evidentně nedochází).

Poměrně důležitou problematiku v sekundární prevenci vaskulárních chorob obecně představuje diabetes mellitus. V našem souboru zdánlivě protichůdně představovala aditivní mortalitní riziko jak zvýšená glykémie ( $\geq 7$  mmol/L) tak i antidiabetická léčba. Tento zdánlivý protimluv lze asi jednoduše vysvětlit faktem, že naprostá většina skupin antidiabetik měla donedávna v nejlepším případě neutrální efekt z hlediska dlouhodobé „kardiovaskulární prognózy“ (jak tomu je u DDP-4 inhibitorů a v podstatě i metforminu), v horším případě byla provázena dokonce vzestupem mortalitního rizika (jak je tomu u insulinu a derivátů sulfonylurey) [132]. Přelom nastal až s dvěma novými lékovými skupinami. Antidiabetika typu SGLT-2 inhibitorů (empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin...) zvyšují močovou exkreci glukózy. Empagliflozin byl ve studii EMPAREG Outcomes je provázen nejen poklesem glykémie, ale také i významným poklesem rizika velkých kardiovaskulárních příhod, srdečního selhávání, ale i tzv. „renálních“ endpointů [133]. Podobně nadějnou skupinu antidiabetik představují tzv. GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) analoga zabraňující postprandiálnímu vzestupu glykémie) s prokázaným efektem ve smyslu redukce mortality u léčených diabetiků [134] Prozatím sice žádná z realizovaných studií s těmito nejnovějšími skupinami antidiabetik nebyla primárně designována z hlediska efektu v sekundární prevenci vaskulárních chorob, určitý optimismus je zde asi namístě.

Antiagregační léčba jistě představuje základní opatření u všech typů aterosklerotických vaskulárních chorob, po velmi dlouhá léta však převážná většina pacientů byla stále léčena pouze monoterapií aspirinem (ještě v letech 2012-13 v našem souboru pacientů po CMP, bylo léčeno clopidogrelem pouze 18% pacientů [135]). Z dnes již poměrně dávné studie CHARISMA [136] přitom vyplynula u pacientů s cerebrovaskulární chorobou dosti jednoznačná superiorita clopidogrelu oproti aspirinu (obojí v monoterapii). Relativně nízká preskripce clopidogrelu je vysvětlitelná faktem, že v době, kdy byly pacienti v této analýze hospitalizováni (2011-12) zdravotními pojišťovny clopidogrel v indikaci sekundární prevence ischemické CMP nehradily. Klinická realita se v tomto hodně zlepšila, poté, co

došlo k narovnání této okolnosti a v našem souboru jsme posléze zjistili, že clopidogrel byl při dimisi předepsán asi 48% pacientů.

Zaznamenali jsme příznivý trend v oblasti akutního managementu pacientů s iCMP, jmenovitě v nárůstu realizovaných trombolýz. Zatímco na počátku hodnoceného období v letech 2003-2007 byla trombolýza provedena u necelých 3 % pacientů, v posledních letech hodnoceného období 2016-2019 stoupl počet indikovaných trombolýz na 48 %. Podobně v průběhu času výrazně narostl počet pacientů hospitalizovaných alespoň po určitý čas na iktové jednotce a významně se zkrátila průměrná doba hospitalizace. Tato zjištění ukazují na zlepšování péče o pacienty s CMP v akutní fázi a její žádoucí centralizaci. Na závěr této sekce je třeba ještě zmínit, že jak trombolytická léčba, tak i trombektomie v našem souboru pacientů neměly dlouhodobější vliv na zlepšení prognózy pacientů (navzdory tomu, že se jedná o prakticky jediná skutečně kauzální léčebná opatření v akutním managementu ischemických CMP). V souvislosti s podáním trombolýzy jsme sice pozorovali signifikantní pokles rizika úmrtí do 1 roku, nicméně při dlouhodobějším 5letém sledování a zejména poté co byl model komplexněji adjustován na léčbu v sekundární prevenci, nebyl tento benefit již pozorovatelný (a to v případě kumulativního endpointu úmrtí či rekurence nefatálních CMP během 5 let). Tento výsledek lze interpretovat tak, že trombolýza má sice bezprostřední benefit pro daného pacienta (což je koneckonců i klinicky celkem očividné), nicméně v dlouhodobějším měřítku je její přínos již rozmělněn a akcentuje se naopak důležitost obecných sekundárně-preventivních opatření (léčba statinem, antiagregancí...). Toto naše pozorování by tedy v žádném případě nemělo být interpretováno tak, že trombolýzu nemá smysl provádět, už jenom protože k této otázce naše analýza (observační, nerandomizovaná studie) není designovaná. V naší studii jsme nebyli schopni doložit ani žádný významnější benefit trombektomii v akutním stádiu, což je opět poněkud v rozporu s obecně klinickou zkušeností a očekáváním, které v sobě tato nadějná metoda přináší. Lze ale spekulovat, že ve sledovaném období se ještě jednalo o stále relativně zřídka používané opatření akutního managementu (v celém souboru bylo provedeno u jen 2,3 % pacientů) a eventuální přínos této léčby se tak pravděpodobně poněkud „ztratí“ v poměrně velkém souboru. Trombektomie byla navíc zřejmě používána u relativně těžších případů, a naopak jistě nevyužívaná u pacientů s minimální symptomatologií, kteří však již z podstaty věci mají primárně lepší prognózu. Paradoxně s vyšším rizikem mortality bylo spojeno i umístění pacienta na iktové jednotce, což je vysvětlitelné tím, že lehčí případy CMP (které mají zároveň lepší prognózu) jsou umísťovány rovnou na standardní lůžko.

### 3.3.3. Limitace práce

Analýza má samozřejmě řadu limitací. Práce je realizovaná na všech pacientech, kteří byli v daném poměrně dlouhém období hospitalizováni pro iCMP. Jejich věkové rozmezí je sice poměrně široké, pochopitelně však zasahuje zejména do vyšších ročníků (naše analýza tak zahrnuje nejen velké množství osmdesátníků, ale dokonce i několik devadesátníků). Je tedy očekávatelné, že mortalitní riziko takto široce definovaného souboru musí být značně vysoké (nejvíce se toto projevuje v kategorii hospitalizační a krátkodobé mortality, neboť pro většinu takto extrémně starých pacientů CMP představovala terminální vaskulární příhodu). Na druhé straně mortalitní riziko v souboru zůstane extrémně vysoké, i pokud bychom použili věkový strop. Například, pokud bychom do analýzy zařadili pouze pacienty mladší než 81 let, jednoroční mortalita by klesla z na 21,2 na 19,7% a pětiletá ze 44,8 na 42,9% (tedy minimální rozdíl).

Jistou limitací v podskupině pacientů z let 2003-2012 je jednorázový údaj o doporučené medikaci s neznalostí další compliance v sekundárně preventivní léčbě, ačkoliv výsledky zřetelně ukazují na možný deficit na poli sekundární prevence.

## 4. Praktická část II.

### 4.1. Metodika

#### 4.1.1. Design a studovaná populace

Tato část zkoumané populace vychází z deskriptivní průřezové (cross-sectional) studie, zaměřené primárně na objektivizaci úrovně sekundární prevence, která byla realizována v rámci dvou mezinárodních průzkumů jako jejich česká část (EUROASPIRE-stroke z roku 2007 a ESH-stroke survey z let 2012-13). Oba tyto průzkumy byly realizovány u chronických stabilizovaných pacientů, 6-30 měsíců po první ischemické CMP ve dvou pracovištích v ČR, FN Plzeň a Thomayerovy nemocnice v Praze. Obě pracoviště představují zdravotnická zařízení univerzitního typu poskytující všechny typy neurologické i kardiologické péče (tj. jsou vedena jako centra vysoce specializované cerebrovaskulární péče nebo jako centra vysoce specializované iktové péče, pečují o akutní stavy ICHS včetně intervenční kardiologie, kardiochirurgie atd.) se spádovou oblastí více než 500 000 obyvatel. Výběr vzorku respektoval centrální protokoly výše zmíněných šetření a vycházel z identických principů (oba nezávislé soubory jsou tedy srovnatelné), detaily lze najít v uvedených citacích [122, 124, 135]. Pacienti s verifikovanou diagnózou ischemické CMP (dle CT či MRI) mladší 81 let byli identifikováni podle propouštěcích zpráv, kdy definice ischemické CMP respektovala kritéria Světové zdravotnické organizace WHO [137]. Identifikace jednotlivých probandů byla retro-konsekutivní, tj. započato bylo s nejrecentnějšími hospitalizacemi a postupováno zpětně v čase, dokud nebylo dosaženo plánovaného počtu ~500 identifikovaných pacientů. Do šetření nebyli zařazováni pacienti s recidivou ischemické CMP (anamnéza transitorní ischemické ataky v minulosti byla akceptovatelná), sekundární hemorragií, či žijící dlouhodobě mimo sledovaný region (více než 30 km od centra) a pacienti, kteří zemřeli již během kvalifikující hospitalizace.

#### 4.1.2. Vyšetřovací procedury

Vyšetřovací procedury byly realizovány podle standardních protokolů výše uvedených studií. Pacienti splňující výše uvedená zařazovací kritéria (viz sekce 4.1.1.) byli písemně vyzváni ke klinickému vyšetření. Vyšetření obsahovalo vždy základní demografické charakteristiky, individuální rodinnou a osobní anamnézu kardiovaskulárních chorob, detailní informace o životním stylu a užívané farmakoterapii. Dále proběhly běžné vyšetřovací procedury jako měření tělesné výšky a hmotnosti v lehkém spodním prádle

pomocí automatické váhy (SECA 701, SECA GmbH, Hamburg, Německo) s připojeným měřidlem, obvod pasu byl měřen ocelovou krejčovskou mírou v místě největšího objemu trupu.

Krevní tlak (TK) byl měřen standardním rtuťovým sphygmomanometrem (ERKA-tech, Bad Tölz, Německo) vsedě po 5 minutách v klidu s nasazenou manžetou. Jako výsledná hodnota sloužil průměr ze dvou měření provedených s odstupem alespoň 2 minut (v případě zjištění rozdílu obou měření  $> 10$  mmHg, byla provedena ještě další měření). U pacientů s obvodem paže vyšším než 35 cm byla použita široká manžeta. Aktuální kouření bylo verifikováno pomocí přístroje SMOKERLYSER (Bedfont Scientific, Upchurch, Velká Británie), schopného kvantifikovat počet vydechovaných částic oxidu uhelnatého (a hranice  $\geq 10$  ppm byla považována za průkaz kouření i případě, že pacient toto neuváděl). Standardní 12svodové EKG bylo registrováno se zaměřením zejména na přítomnost fibrilace či flutteru síní.

Aktuální neurologický deficit (fatická porucha, dysartrie, centrální léze n. VII, motorický a senzitivní deficit na končetinách) byl zhodnocen vyšetřujícím lékařem. Údaj o tíži neurologického postižení při propuštění z hospitalizace byl zpětně získán z propouštěcí zprávy nebo z provedeného neurologického vyšetření ke konci hospitalizace, tak jak byl popsáno v chorobopisu. Míra soběstačnosti v době propuštění z hospitalizace byla odhadnuta dle údajů uvedených v chorobopisu a kvantifikovaná jako modifikované Rankinovo skóre (mRS). Index soběstačnosti dle Bathelové [88] byl zhodnocen dle standardizovaného dotazníku vyšetřujícím lékařem dle aktuálního stavu soběstačnosti pacienta.

Odběr krve byl realizován z venepunkce po alespoň 12hodinovém lačnění. Laboratorní vyšetření bylo realizováno vesměs v sériích z alikvótních vzorků zamražených při teplotě  $-80^{\circ}$  C. U všech probandů byly v séru stanoveny přinejmenším následující analyty: celkový (TCHOL) a HDL cholesterol (HDL), triglyceridy (TG), glukóza a B typ natriuretického peptidu (BNP), a to pomocí komerčních kitů a analyzátoru ARCHITECT c800 (Abbott Laboratories, Wiesbaden, Německo). LDL cholesterol byl kalkulován pomocí Friedewaldovy rovnice, tj.  $LDL = TCHOL - HDL - (TG/2,22)$ . Detaily dalších jednotlivých sub-analýz jsou uvedeny v příslušných publikacích v příloze.

Všichni pacienti byli také vyzváni k vyplnění jednotné sady dotazníku, zaměřených na psychický a somatický stav (snaha byla, aby dotazník pacienti vyplňovali v největší míře samostatně, pouze v případě nejasností, chybění některých odpovědí, či fyzické kapacity pacienta, byl dotazník kompletován za pomoci asistence). Ke stanovení depresivního či

anxiózního ladění byl použit standardizovaný dotazník Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)[138]. Kvalita života byla kvantifikována pomocí dotazníku SF-36 (Short Form-36) [94]. Anginózní potíže byly zjišťovány a objektivizovány na základě modifikovaného Roseova dotazníku [139].

#### 4.1.3. Zpracování dat

Pro kategorizaci konvenčních kardiovaskulárních rizikových faktorů bylo použito jejich cílových hodnot tak, jak byly stanoveny v době vyšetření platnými doporučeními [115], tj.: nadváha definovaná body mass indexem (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> či obezita při BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; zvětšený obvod pasu jako  $\geq 102$  cm u mužů či  $\geq 88$  cm u žen; zvýšený krevní tlak (TK) jako systolický TK  $\geq 140$  mmHg a/nebo diastolický TK  $\geq 90$  mmHg; hypercholesterolémie jako LDL  $\geq 1,8$  mmol/L, neadekvátní kontrola glykemie (lačná glykemie  $\geq 7$  mmol/L a/nebo HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol). Za zvýšené BNP jsme arbitrárně považovali hodnotu  $\geq 150$  ng/mL. Jako „angina pectoris“ byly vyhodnoceny korespondující potíže, pokud se vyskytovaly alespoň 1x týdně. Za “reziduální motorický deficit” byl považován pouze nález parézy či plegie končetiny. HADS skóre pro depresi a anxieta bylo kategorizováno v souladu se zavedeným standardem do 3 podskupin (pro každou z obou dimenzí zvlášť): normální habitus při skóre 0-7, hraniční (mírné) depresivní ladění při skóre 8-10 a jistá deprese či anxieta při skóre 11 a výše. Hodnoty celkového SF skóre byly získány dle volně dostupné aplikace pro jeho kalkulaci a pro analýzu užity zejména v kontinuální podobě. Pro potřeby logistického výpočtu relativního rizika jednotlivých prediktorů kvality života byla arbitrárně použita hranice celkového SF skóre (SFscore<sub>total</sub>) <40 bodů, odpovídající zhruba nejnižší kvartil distribuce tohoto parametru v našem souboru.

Pro potřeby prospektivních analýz byla zjištěna mortalita v souboru k určitému fixnímu datu, a to na základě registru ÚZIS ČR. ICD-10 klasifikace v úmrtních listech byla použita ke specifikaci deklarované základní příčiny úmrtí. Kalkulace statistické síly velikosti vzorku stanovila, že náš vzorek byl suficientní k posouzení pětileté mortality s 5% relativní přesností.

Statisticky byla data testována pomocí softwaru STATISTICA 8 a STATA/SE 8. Použity byly převážně standardní deskriptivní statistické metody, nepárového porovnání nezávislých vzorků (Mann-Whitney U test a  $\chi^2$  test) a dále pak standardní regresní modely (mnohočetná lineární či logistická regrese). Mortaltní analýza byla založena na Coxově regresním modelu proporcionálních rizik. Bližší detaily statického zpracování jsou opět vždy uvedeny v příslušných publikacích.

#### 4.1.4. Etické aspekty

Všechny zahrnuté projekty byly striktně realizovány podle zásad správné klinické praxe ve smyslu Helsinské deklarace z roku 1964 a pozdějších dodatků. Všechna data jsou skladována v souladu se Zákonem na ochranu osobních dat. Protokoly jednotlivých studií byly projednány a schváleny Etickou komisí FN Plzeň, UK/LF v Plzni a multicentrickou komisí IKEM Praha. Všichni pacienti podstoupili vyšetřovací program výhradně na základě dobrovolnosti a po podepsání informovaného souhlasu, vyjmenovávajícího všechny realizované procedury.

## 4.2. Souhrn výsledků

Soubor této analýzy tvořilo 341 pacientů o průměrném věku 69,0 ( $\pm$ SD 9,1) let. Medián času mezi hospitalizací pro první CMP v životě a klinickým vyšetřením byl 19 měsíců (IQR 11,3 – 28,7). Všichni tito pacienti byli následně zařazeni do prospektivní studie. Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v Tabulce 11.

Kvalita života a psychického prožívání byla objektivizována dotazníkem SF-36, kdy v našem souboru dimenze „omezení pro fyzické problémy“, „celkové zdraví“ a „vitalita“ byly hlavními faktory podílejícími se na zhoršené celkové kvalitě života (kvantifikované jako celkové SF-36 skóre). Fyzická a mentální komponenta přispívaly v našem souboru k narušené kvalitě života stejným dílem.

Ženy všeobecně vykazovaly vyšší SF-36 skóre než muži. Signifikantně nižší SF – 36 skóre, značící zhoršenou kvalitu života, bylo zjištěno u pacientů starších 64let, dále u pacientů s vyšší hladinou BNP, u respondentů s motorickým neurologickým deficitem, reziduální poruchou řeči a dále pak u respondentů, kteří byli již z hospitalizace propuštěni ve funkčně suboptimálním stavu (dle modifikovaného Rankin skóre  $\geq 3$ ). Signifikantně nižší SF-36 skóre měli dále zejména pacienti vykazující symptomy úzkosti či deprese (Tabulka 12). Při použití mnohočetné lineární regrese, SF -36 skóre jako spojitá proměnná nezávisle inverzně koreluje s věkem, HADS skóre pro úzkost a depresi a mRS v době propuštění z hospitalizace. Metodou mnohočetné logistické regrese jsme identifikovali následující významné pozitivní nezávislé determinanty zhoršené kvality života (dichotomizované jako SF-36 skóre  $\leq 40$ ): zvýšený krevní tlak, BNP  $\geq 150$ ng/ml, reziduální motorický deficit při ambulantním vyšetření a špatný funkční stav v době propuštění. Zdaleka nejvyšší prediktivní hodnotu měla přítomnost úzkosti a deprese (odpovídající hodnotě HADS skóre  $\geq 11$ ).



**Tabulka 11.** Základní charakteristika souboru

n	341
medián času do klinického vyšetření <sup>1</sup> [roky]	1,64 (1,00-2,44)
věk [roky]	69,0 (9,1)
muži [%]	58,9
aktuální kuřáci [%]	15,8
body mass index [kg/m <sup>2</sup> ]	29,1 (5,0)
obvod pasu [cm]	100,2 (12,8)
systolický TK [mmHg]	137,5 (19,3)
diastolický TK [mmHg]	80,1 (10,4)
léčba antihypertenzivy [%]	88,3
léčba ACEi nebo ARB [%]	68,9
brain natriuretic peptide [ng/L]	71,1 (118,5)
fibrilace síní <sup>2</sup> [%]	9,1
léčba warfarinem [%]	17,6
celkový cholesterol [mmol/L]	5,11 (1,11)
HDL-cholesterol [mmol/L]	1,39 (0,39)
LDL-cholesterol [mmol/L]	3,08 (0,96)
triglyceridy [mmol/L]	1,58 (0,80)
léčba statiny [%]	52,2
lačná glykémie [mmol/L]	6,81 (2,60)
hemoglobin A1c [mmol/mol]	45,1 (12,1)
léčba antidiabetiky [%]	22,3
reziduální motorický deficit <sup>2</sup> [%]	25,0
reziduální porucha řeči <sup>2</sup> [%]	5,6
modified Rankin Scale score <sup>3</sup>	1,9 (1,23)
HADS anxiety score	4,7 (3,7)
HADS depression score	5,9 (4,0)
celkové SF-36 skóre	62,6 (21,6)

TK, tlak krve; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; ACEi, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu; ARB, blokátory angiotensinu II; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; SF-36, 36-item Short-Form Health Survey Quality of Life  
<sup>1</sup> čas mezi přijetím k hospitalizaci a klinickým vyšetřením; <sup>2</sup> v době klinického vyšetření <sup>3</sup> při propuštění z hospitalizace.

Medián sledování v této analýze činil 1959 dní. Během této doby zemřelo 97 pacientů (28,5%), u 75 zemřelých byla jako příčina úmrtí fatální kardiovaskulární příhoda (z čehož 9 pacientů zemřelo na rekurentní ischemickou CMP). Zhoršená kvalita života (charakterizovaná jako celkové skóre SF-36  $\leq 40$ ) byla zřetelně spojena s nižším přežíváním (Graf 3) a stejný výsledek potvrdil mnohočetný model, kde takto definovaný faktor nezávisle zvyšoval 5leté riziko úmrtí z jakékoliv příčiny více než dvojnásobně [plně adjustované HRR činilo 2,25 (1,38-3,67),  $p < 0,0001$ ].

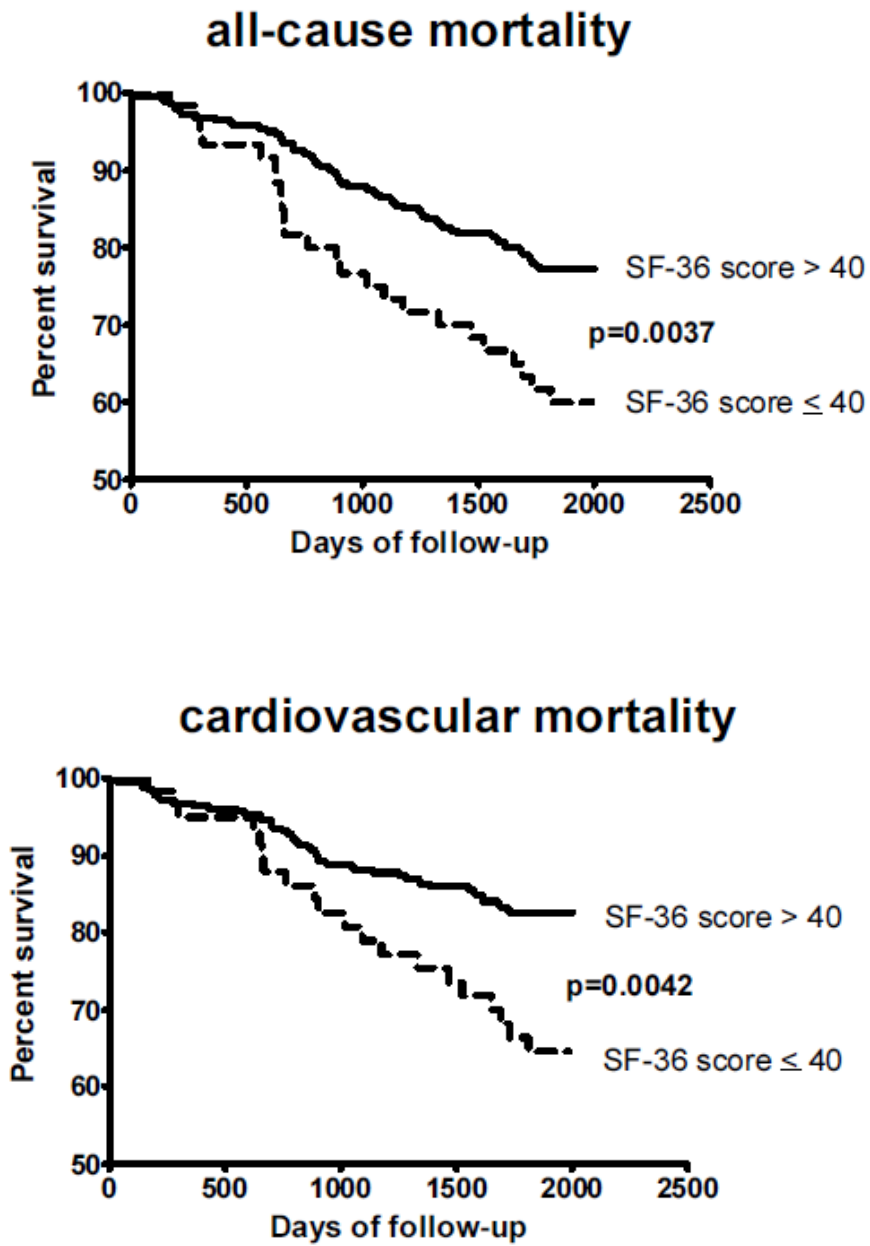
**Tabulka 12.** Univariační analýza vztahu QoL (celkové SF-36 skóre), rizikového profilu, charakteristik pacienta a léčebných opatření.

	<i>Prevalence pozitivity faktoru [%]</i>	<i>Mean SF score (± SD) for factor positive</i>	<i>Mean SF score (± SD) for factor negative</i>	<i>p value</i>
Věk ≥ 65 let	70,0	60,89±21,54	66,21±21,82	0,036
Mužské pohlaví	58,8	66,00±21,20	57,76±21,16	<0,001
Pokračující kouření	16,0	61,73±22,83	62,88±21,39	0,837
Mírný příjem alkoholu	39,5	64,93±21,74	60,00±21,35	0,090
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	38,8	63,27±21,23	62,25±21,79	0,705
Nadměrný obvod pasu <sup>1</sup>	61,0	61,24±21,31	65,21±21,84	0,093
Zvýšený krevní tlak <sup>2</sup>	46,2	64,23±21,96	61,22±21,17	0,229
LDL-cholesterol ≥ 2,5 mmol/L	67,6	62,69±21,22	62,24±22,36	0,872
Nedostatečná kontrola glykémie <sup>3</sup>	33,7	63,73±20,56	62,45±21,86	0,613
Léčba ACEi nebo ARB	68,9	62,66±20,92	62,51±22,91	0,997
Léčba statiny	52,2	63,27±20,78	61,90±22,34	0,631
Brain natriuretic peptid ≥ 150 ng/mL	11,9	51,65±21,18	63,82±21,12	<0,001
Fibrilace síní	9,1	56,02±21,18	63,30±21,29	0,086
Reziduální motorické postižení	25,0	49,35±19,13	66,78±20,57	<0,001
Zhoršený funkční stav při propuštění <sup>4</sup>	22,3	45,77±20,80	64,73±20,72	<0,001
anxieta <sup>5</sup>	7,8	39,90±15,76	64,58±20,85	<0,001
depresivita <sup>5</sup>	12,3	40,58±20,09	65,78±19,84	<0,001

p value Mann-Whitney U test

<sup>1</sup> ≥ 102 cm u mužů a ≥ 88 cm u žen; <sup>2</sup>systolický TK ≥ 140 a/nebo diastolický TK ≥ 90 mmHg; <sup>3</sup>glykémie nalačno ≥ 7 mmol/L a/nebo HbA1c ≥ 48 mmol/mol; <sup>4</sup> modified Rankin score při propuštění z indexové hospitalizace ≥ 4; <sup>5</sup> HADS skóre pro anxieta nebo depresi ≥ 11

**Graf 3.** Kaplan-Meierova křivky přežívání stabilizovaných pacientů po ischemické CMP ve skupinách podle celkového SF-36 skóre



### 4.3. Diskuze

Již výrazně porušenou kvalitu života, definovanou jako SF-36 skóre  $\leq 40$  jsme v našem souboru stabilizovaných pacientů alespoň 6 měsíců po CMP prokázali u asi 18% osob (což jenom o něco horší výsledek, než například ve studii EUROASPIRE zahrnující pacienty s ICHS, kde toto činilo  $\approx 16\%$ ). Celkem očekávaně z objektivních parametrů zhoršenou kvalitu života predikoval špatný funkční stav po CMP již při propuštění z hospitalizace i přetrvávající motorický deficit při kontrolním vyšetření. Z hodnocených biochemických a somatických parametrů to byla dále mírně zvýšená hodnota BNP ( $\geq 150$  ng/mL), která zhoršovala kvalitu života zhruba v podobné míře, jako výše zmíněné faktory. Většina těchto pacientů přitom nebyla formálně hodnocena jako pacienti se srdečním selháním (např. méně než 3% pacientů bylo léčeno klíčovými diuretiky, mělo známou dysfunkci levé srdeční komory či udávalo symptomy srdečního selhání větší než NYHA I), jednalo se tedy vysloveně o pacienty s jen subklinickým srdečním selháním. Subklinické BNP bylo v této naší studii rovněž zdaleka nejsilnějším prediktorem celkové a kardiovaskulární mortality, přesahujícím i vliv věku. Prediktivní potenciál BNP z hlediska prognózy pacientů byl již v minulosti pozorován během hospitalizace pro akutní CMP [140, 141], v naší studii jsme ale jeho význam poprvé prokázali i v chronickém stabilizovaném stádiu po CMP.

Jako nejsilnější prediktory zhoršené kvality života byly v naší studii identifikovány psychosociální faktory. Přítomnost úzkosti zvyšovala riziko zhoršené kvality života více než 15x, zatímco přítomnost depresivních příznaků zvyšovala riziko více než 12x. Je dobře známé, že přítomnost deprese po CMP je závažný zdravotní problém vyskytující se ve vysokém procentu postižených (mezi 30-60%, výskyt záleží na časovém odstupu od CMP). CMP je také určována jako rizikový faktor sebevraždy, zejména u dospívajících a mladých žen [142]. Psychosomatická deprese je velmi častá v akutní fázi CMP s vrcholem mezi 3-6 měsícem po CMP a její incidence klesá během chronické fáze [143]. V tomto souboru byly ale příznaky deprese zjištěny pouze u 12,3% respondentů, zřejmě v důsledku poměrně přísného kritéria hodnoty HADS ( $\geq 11$ ). Pokud byla použita mírnější hranice, HADS  $\geq 8$ , vzrostla prevalence symptomů deprese v naší studii až na 33,4 %, zatímco riziko zhoršené kvality života s ní spojené se snížilo jen nepatrně [Odds ratio (95%CI) 10,99 (4,91-24,57),  $p < 0,0001$ ].

Anxiozita u post-CMP pacientů byla doposud věnována mnohem menší pozornost, ale ukazuje se, že jde asi o další dlouhodobý psychosociální důsledek, možná typičtější pro chronickou fázi. Je potřeba ale zdůraznit, že dotazník HADS není vhodným nástrojem

k formální diagnostice úzkosti a deprese (která by měla být provedena na základě vyšetření psychiatrem), jistě ho ale lze použít pro screeningové účely.

Klíčovým zjištěním v této části celého projektu bylo, že snížená kvalita života (SF-36 skóre  $\leq 40$ ) může sama o sobě sloužit jako nezávislý prediktor mortality, nezávisle na konvenčním rizikovém profilu pacientů po první ischemické CMP. Ačkoliv je SF-36 skóre založeno výhradně na subjektivních a nespecifických symptomech, mohli by potenciálně pomoci zlepšit stratifikaci rizika v sekundární prevenci cerebrovaskulárních onemocnění paralelně k běžným nástrojům užívaným v sekundárně preventivní léčbě (příznaky specifické pro konkrétní onemocnění, kontrola rizikových faktorů atd.). V naší studii jsme samozřejmě testovali také podíl ostatních kvantitativních determinant kvality života (jako motorický deficit, vstupně špatný funkční stav po CMP, přítomnost úzkosti či deprese), ale tyto faktory nezvyšovaly aditivní mortalitní riziko zdaleka v takové míře jako snížené SF-36 skóre.

Dle našich znalostí, je tato práce první hodnotící SF-36 skóre jako nezávislý prognostický faktor v souboru chronických pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Podobné výsledky byly ale prezentovány u pacientů propuštěných z jednotek intenzivní péče. Prospektivní studie Bukana a kolegů [144] zjistila u 318 pacientů propuštěných z jednotek intenzivní péče, že kvalita života hodnocená pomocí skóre SF-36 hrála důležitou roli jako významný nezávislý prediktivní faktor 30 a 90denní mortality. Obdobné výsledky při dosti podobné designu prokázali další dvě práce [145, 146].

#### 4.3.1. Limitace práce

S ohledem na design primárních šetření se jednalo o převážně dobře stabilizované pacienty, jejichž vyšetření proběhlo minimálně 6 měsíců po cerebrovaskulární příhodě ( $\approx 1$  roku v mediánu) a vyšetření vyžadovalo fyzickou přítomnost respondentů. Nejzávažněji nemocní nebyli zahrnuti z důvodu časně mortality nebo těžké morbidit. Pokud vezmeme v úvahu reprezentativnost výsledků, je nutné si uvědomit, že se jedná o pacienty „nakupené“ v oblasti větších aglomerací a zejména v relativní blízkosti velkých zdravotnických center (pacienti bydlící dále než 30 km od příslušného centra již vzhledem k předpokládaným problémům s dopravou nebyli primárně zváni). Lze tedy předpokládat, že výsledky od pacientů z „perifernějších“ oblastí naší republiky asi budou jiné (a to nejspíše ještě horší).

## 5. Souhrn a závěry pro praxi

- Mortalita pacientů po ischemické CMP je enormní a přinejmenším na základě našich dat zatím nelze vysledovat jakýkoliv přesvědčivější trend ke zlepšení.
- Již během hospitalizace, ale ještě daleko více v dlouhodobé fázi sekundární prevence, lze najít řadu ovlivnitelných faktorů, které mají potenciál prognózu pacientů pro CMP zlepšit. Kontrola konvenčních rizikových faktorů směrem k doporučeným cílům zdaleka nedosahuje svých teoretických možností, využívání možností doporučené farmakoterapie je suboptimální.
- Poměrně k zásadnímu zlepšení došlo v průběhu sledovaného období v oblasti akutní péče (zejména nárůstu počtu trombolýz a nově též i intervenčních trombektomií); určité dílčí zlepšení lze najít i v sekundární prevenci (nárůst preskripce léčiv s prokazatelným přínosem).
- Kvalita života hodnocena skóre SF-36 může sloužit jako nezávislý prognostický faktor mortality u pacientů s ischemickou CMP.
- Nejvyšší potenciál ke snížení globálních dopadů cévních mozkových příhod na populaci (a to ze zdravotního, sociálního i ekonomického pohledu) si však stále udržuje primární prevence. Nelze reálně očekávat, že by tato skutečnost mohla být změněna, a to bez ohledu na potencionální pokroky v akutní léčbě či sekundární prevenci CMP.

## 6. Literatura

- [1] Bryndziar T, Šedová P, Mikulík R. Incidence cévní mozkové příhody v Evropě – systematická review. *Cesk Slov Neurol N*. 2017;2:180-9.
- [2] Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006;13:581-98.
- [3] Polivka J, Polivka J, Jr., Rohan V. Predictive and individualized management of stroke-success story in Czech Republic. *Epma j*. 2018;9:393-401.
- [4] ÚZIS. Zdravotnická statistika. Zemřelí 2017. stav zdravotnických informací a statistiky ČR. 2018. Praha. dostupné z <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/demozem2017.pdf>. 2018.
- [5] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6-e245.
- [6] Carod-Artal FJ. Determining quality of life in stroke survivors. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12:199-211.
- [7] De Ryck A, Brouns R, Franssen E, Geurden M, Van Gestel G, Wilssens I, et al. A prospective study on the prevalence and risk factors of poststroke depression. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2013;3:1-13.
- [8] Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980;58:113-30.
- [9] Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-89.
- [10] Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40:2276-93.
- [11] Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
- [12] Hommel M, Boissel JP, Cornu C, Boutitie F, Lees KR, Besson G, et al. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. MAST Study Group. *Lancet*. England 1995. p. 57.
- [13] Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, et al. Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet*. England 1995. p. 578-9.
- [14] Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial--Italy (MAST-I) Group. *Lancet*. 1995;346:1509-14.
- [15] Hennerici MG, Kay R, Bogousslavsky J, Lenzi GL, Verstraete M, Orgogozo JM. Intravenous ancrod for acute ischaemic stroke in the European Stroke Treatment with Ancrod Trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1871-8.

- [16] Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, Levin KA, Ng K, Futrell N, et al. Intravenous anurod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial. *Stroke Treatment with Anurod Trial*. *Jama*. 2000;283:2395-403.
- [17] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-7.
- [18] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama*. 1995;274:1017-25.
- [19] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352:1245-51.
- [20] Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33:493-5.
- [21] Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
- [22] Adams HP, Jr., Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, et al. Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke: a Supplement to the Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1996;27:1711-8.
- [23] Česká lékařská komora: Závazné odborné stanovisko č.4/2004. *Tempus medicorum*. 2004;12.
- [24] Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929-35.
- [25] Metodický pokyn – Péče o pacienty s akutní cévní mozkovou příhodou. *Věstník MZ ČR*, částka 10, 2012, str. 2-21. 2012.
- [26] Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394:139-47.
- [27] Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6:I-ixii.
- [28] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344-e418.
- [29] Neumann J, Šaňák D, Tomek A, Bar M, Herzig R, Kovář M, et al. Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021. *Cesk Slov Ne urol N* 2021; 84/ 117(3): 291– 299.
- [30] Lee KY, Han SW, Kim SH, Nam HS, Ahn SW, Kim DJ, et al. Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre- and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2007;38:192-3.
- [31] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-18.



- [32] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285-95.
- [33] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296-306.
- [34] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-30.
- [35] Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:1138-47.
- [36] Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, Elkind MSV. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:3331-2.
- [37] Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO)- European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:535-8.
- [38] Treurniet KM, LeCouffe NE, Kappelhof M, Emmer BJ, van Es A, Boiten J, et al. MR CLEAN-NO IV: intravenous treatment followed by endovascular treatment versus direct endovascular treatment for acute ischemic stroke caused by a proximal intracranial occlusion-study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. 2021;22:141.
- [39] Vidale S, Romoli M, Consoli D, Agostoni EC. Bridging versus Direct Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Subgroup Pooled Meta-Analysis for Time of Intervention, Eligibility, and Study Design. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49:223-32.
- [40] Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Fiebich JB, Gass A, Nolte C, Kucinski T, et al. Effect of incomplete (spontaneous and postthrombolytic) recanalization after middle cerebral artery occlusion: a magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2004;35:109-14.
- [41] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-703.
- [42] Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *Jama*. 2013;309:2480-8.
- [43] Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2364-72.
- [44] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-82.
- [45] Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39:3316-22.
- [46] Bar M, Kadlecová M, Václavík D, Neumann J, Škoda O, Mikulík R. Stanovení prognostických faktorů trombolytické léčby u pacientů s akutním mozkovým infarktem – analýza registru SITS. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(4): 426–431. 2012.

- [47] Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016;15:925-33.
- [48] Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, Hall CE, Barrett KM, Barsan W, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2019;322:326-35.
- [49] Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, Puig J, Castellanos M, Dowlatshahi D, et al. Association of Clinical, Imaging, and Thrombus Characteristics With Recanalization of Visible Intracranial Occlusion in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Jama.* 2018;320:1017-26.
- [50] Yoo J, Baek JH, Park H, Song D, Kim K, Hwang IG, et al. Thrombus Volume as a Predictor of Nonrecanalization After Intravenous Thrombolysis in Acute Stroke. *Stroke.* 2018;49:2108-15.
- [51] Rohan V, Baxa J, Tupy R, Cerna L, Sevcik P, Friesl M, et al. Length of occlusion predicts recanalization and outcome after intravenous thrombolysis in middle cerebral artery stroke. *Stroke.* 2014;45:2010-7.
- [52] Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribo M, Rubiera M, Alvarez-Sabín J. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke.* 2004;35:486-90.
- [53] Overgaard K. Thrombolytic therapy in experimental embolic stroke. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1994;6:257-86.
- [54] Nambiar V, Sohn SI, Almekhlafi MA, Chang HW, Mishra S, Qazi E, et al. CTA collateral status and response to recanalization in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35:884-90.
- [55] Liu L, Ding J, Leng X, Pu Y, Huang LA, Xu A, et al. Guidelines for evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischaemic stroke 2017. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;3:117-30.
- [56] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52:e364-e467.
- [57] SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42:2439-54.
- [58] Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol.* 2009;8:235-43.
- [59] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
- [60] Weinberger J. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Curr Cardiol Rep.* 2003;5:140.
- [61] Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, Cutler JA, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2021;384:1921-30.
- [62] Szarek M, Amarenco P, Callahan A, DeMicco D, Fayyad R, Goldstein LB, et al. Atorvastatin Reduces First and Subsequent Vascular Events Across Vascular Territories: The SPARCL Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2110-8.
- [63] Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2020;382:9.

- [64] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
- [65] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-236.
- [66] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-7.
- [67] Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367:817-25.
- [68] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
- [69] Whiteley WN, Adams HP, Jr., Bath PM, Berge E, Sandset PM, Dennis M, et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2013;12:539-45.
- [70] Purroy F, Montalà N. Epidemiology of stroke in the last decade: a systematic review. *Rev Neurol*. 2021;73:321-36.
- [71] Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet*. 2005;365:2206-15.
- [72] Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin*. 2008;26:871-95, vii.
- [73] Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, Jolink WMT, Klijn CJM, de Leeuw FE. Association of Stroke Among Adults Aged 18 to 49 Years With Long-term Mortality. *Jama*. 2019;321:2113-23.
- [74] Rucker V, Heuschmann PU, O'Flaherty M, Weingärtner M, Hess M, Sedlak C, et al. Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates After Ischemic Stroke Stratified by Etiology. *Stroke*. 2020;51:2778-85.
- [75] Schmidt M, Jacobsen JB, Johnsen SP, Bøtker HE, Sørensen HT. Eighteen-year trends in stroke mortality and the prognostic influence of comorbidity. *Neurology*. 2014;82:340-50.
- [76] OECD. OECD (2019), "Mortality following ischaemic stroke", in *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris. *StatLink* <https://doi.org/10.1787/888934016227>.
- [77] Kalra L, Crome P. The role of prognostic scores in targeting stroke rehabilitation in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:396-400.
- [78] Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-70.
- [79] Lindsell CJ, Alwell K, Moomaw CJ, Kleindorfer DO, Woo D, Flaherty ML, et al. Validity of a retrospective National Institutes of Health Stroke Scale scoring methodology in patients with severe stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14:281-3.

- [80] Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke*. 1997;28:307-10.
- [81] Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655-711.
- [82] Alshekhlee A, Mohammadi A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, et al. Is thrombolysis safe in the elderly?: analysis of a national database. *Stroke*. 2010;41:2259-64.
- [83] Bruno A, Saha C, Williams LS. Percent change on the National Institutes of Health Stroke Scale: a useful acute stroke outcome measure. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:56-9.
- [84] Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48:2007-12.
- [85] Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:1044-54.
- [86] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-7.
- [87] Wilson JT, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke*. 2005;36:777-81.
- [88] Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
- [89] Duffy L, Gajree S, Langhorne P, Stott DJ, Quinn TJ. Reliability (inter-rater agreement) of the Barthel Index for assessment of stroke survivors: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:462-8.
- [90] Granger CV, Dewis LS, Peters NC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil*. 1979;60:14-7.
- [91] Su CT, Ng HS, Yang AL, Lin CY. Psychometric evaluation of the Short Form 36 Health Survey (SF-36) and the World Health Organization Quality of Life Scale Brief Version (WHOQOL-BREF) for patients with schizophrenia. *Psychol Assess*. 2014;26:980-9.
- [92] Reulen RC, Zeegers MP, Jenkinson C, Lancashire ER, Winter DL, Jenney ME, et al. The use of the SF-36 questionnaire in adult survivors of childhood cancer: evaluation of data quality, score reliability, and scaling assumptions. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:77.
- [93] Anderson C, Laubscher S, Burns R. Validation of the Short Form 36 (SF-36) health survey questionnaire among stroke patients. *Stroke*. 1996;27:1812-6.
- [94] Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
- [95] Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25:3130-9.
- [96] Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. *Med Care*. 1989;27:S148-56.
- [97] Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol*. 1995;22:73-81.
- [98] Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *Jama*. 1995;273:59-65.
- [99] Sonn GA, Sadetsky N, Presti JC, Litwin MS. Differing perceptions of quality of life in patients with prostate cancer and their doctors. *J Urol*. 2009;182:2296-302.
- [100] Hobart JC, Williams LS, Moran K, Thompson AJ. Quality of life measurement after stroke: uses and abuses of the SF-36. *Stroke*. 2002;33:1348-56.

- [101] Muus I, Williams LS, Ringsberg KC. Validation of the Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QOL): test of reliability and validity of the Danish version (SS-QOL-DK). *Clin Rehabil.* 2007;21:620-7.
- [102] Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202:14-21.
- [103] Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017;48:e30-e43.
- [104] Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry.* 2003;54:376-87.
- [105] Watkins C, Daniels L, Jack C, Dickinson H, van Den Broek M. Accuracy of a single question in screening for depression in a cohort of patients after stroke: comparative study. *Bmj.* 2001;323:1159.
- [106] Allida S, Cox KL, Hsieh CF, House A, Hackett ML. Pharmacological, psychological and non-invasive brain stimulation interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5:Cd003689.
- [107] Chun HY, Whiteley WN, Dennis MS, Mead GE, Carson AJ. Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping. *Stroke.* 2018;49:556-64.
- [108] Chun HY, Newman R, Whiteley WN, Dennis M, Mead GE, Carson AJ. A systematic review of anxiety interventions in stroke and acquired brain injury: Efficacy and trial design. *J Psychosom Res.* 2018;104:65-75.
- [109] Knapp P, Campbell Burton CA, Holmes J, Murray J, Gillespie D, Lightbody CE, et al. Interventions for treating anxiety after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:Cd008860.
- [110] Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. 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.
- [111] 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;19:1434-503.
- [112] De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1601-10.
- [113] Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14 Suppl 2:S1-113.
- [114] Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
- [115] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:Np1-np96.

- [116] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337.
- [117] Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-72.
- [118] EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J*. 1997;18:1569-82.
- [119] Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121-37.
- [120] Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2015.
- [121] Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019:2047487318825350.
- [122] Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, Dittrich R, Reiner Z, Cifkova R, et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1354-62.
- [123] Vaněk J, Mayer O, Seidlerová J, Bruthans J, Kielbergerová L, Wohlfahrt P, et al. A comparison of secondary prevention practice in poststroke and coronary heart disease patients. *Public Health*. 2016;137:64-72.
- [124] Cífková R, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Jozífová M, Mayer O, Vaněk J, et al. Blood pressure control and risk profile in poststroke survivors: a comparison with the general population. *J Hypertens*. 2015;33:2107-14.
- [125] Vanek J, Mayer O, Seidlerova J, Bruthans J, Kielbergerova L, Wohlfahrt P, et al. A comparison of secondary prevention practice in poststroke and coronary heart disease patients. *Public Health*. 2016;137:64-72.
- [126] Mayer O, Jr., Rosolová H, Sefrna F, Neumann M, Simon J. [Analysis of mortality trends in the West Bohemian Region in comparison with the entire Czech Republic 1988-1995]. *Cas Lek Cesk*. 1998;137:207-10.
- [127] ÚZIS. Regionální zpravodajství NZIS. Dostupné z <https://reporting.uzis.cz/>.
- [128] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
- [129] Lee JJ, Ha ACT, Dorian P, Verma M, Goodman SG, Friedrich JO. Meta-Analysis of Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin According to Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2021;140:62-8.
- [130] Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438-45.
- [131] Mayer O, Jr., Bruthans J. [In what extend we can reach the current LDL-cholesterol treatment goals in secondary prevention]. *Vnitr Lek*. 2015;61:439-46.
- [132] Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J*. 2008;29:166-76.

- [133] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
- [134] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
- [135] Vanek J, Mayer O, Wohlfahrt P, Kielbergerova L, Krajcoviechova A, Bruthans J, et al. The changes of secondary prevention practice in Czech post-stroke patients between 2007 and 2012/13. *Cor Et Vasa*. 2016;58:E367-E73.
- [136] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
- [137] Lattimore SU, Chalela J, Davis L, DeGraba T, Ezzeddine M, Haymore J, et al. Impact of establishing a primary stroke center at a community hospital on the use of thrombolytic therapy: the NINDS Suburban Hospital Stroke Center experience. *Stroke*. 2003;34:e55-7.
- [138] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
- [139] Heyden S, Bartel AG, Tabesh E, Cassel JC, Tyroler HA, Cornoni JC, et al. Angina pectoris and the Rose questionnaire. *Arch Intern Med*. 1971;128:961-4.
- [140] Nigro N, Wildi K, Mueller C, Schuetz P, Mueller B, Fluri F, et al. BNP but Not s-cTnl is associated with cardioembolic aetiology and predicts short and long term prognosis after cerebrovascular events. *PLoS One*. 2014;9:e102704.
- [141] Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y, Aoki J, Sakai K, Kobayashi K. Plasma brain natriuretic peptide predicts death during hospitalization in acute ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients with atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2011;18:165-9.
- [142] Pompili M, Venturini P, Campi S, Seretti ME, Montebovi F, Lamis DA, et al. Do stroke patients have an increased risk of developing suicidal ideation or dying by suicide? An overview of the current literature. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:711-21.
- [143] Vuletić V, Sapina L, Lozert M, Lezaić Z, Morović S. Anxiety and depressive symptoms in acute ischemic stroke. *Acta Clin Croat*. 2012;51:243-6.
- [144] Bukan RI, Møller AM, Henning MA, Mortensen KB, Klausen TW, Waldau T. Preadmission quality of life can predict mortality in intensive care unit--a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2014;29:942-7.
- [145] Hofhuis JG, Spronk PE, van Stel HF, Schrijvers AJ, Bakker J. Quality of life before intensive care unit admission is a predictor of survival. *Crit Care*. 2007;11:R78.
- [146] Welsh CH, Thompson K, Long-Krug S. Evaluation of patient-perceived health status using the Medical Outcomes Survey Short-Form 36 in an intensive care unit population. *Crit Care Med*. 1999;27:1466-71.

# Přílohy



## Seznam příloh

Příloha 1: National Institute of Health Scale (NIHSS)

Příloha 2: **Kielbergerová L**, Mayer O, Bruthans J. Mortální riziko pacientů hospitalizovaných mezi lety 2003 a 2019 pro ischemickou cévní mozkovou příhodu. *Vnitr Lek.* 2022;68(3):E04-11. doi: 10.36290/vnl.2022.040. **(IF 0,349)**

Příloha 3: **Kielbergerová L**, Mayer O, Vaněk J, Bruthans J, Wohlfahrt P, Cífková R. Quality of life predictors in chronic stable post-stroke patients and prognostic value of SF-36 score as a mortality surrogate. *Transl Stroke Res* 2015;6:375-383 **(IF 6,730)**

Příloha 4: Vaněk J, Mayer O, Seidlerová J, Bruthans J, **Kielbergerová L**, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Filipovský J, Cífková R. A comparison of secondary prevention practice in poststroke and coronary heart disease patients. *Public Health* 2016;137:64-72 **(IF 2,427)**

Příloha 5: Cífková R, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Jozífová M, Mayer O, Vaněk J, Hlinovský D, **Kielbergerová L**, Lánská V. Blood pressure control and risk profile in poststroke survivors: a comparison with the general population. *J Hypertens* 2015;33:2107-2114 **(IF 4,844)**

Příloha 6: Cífková R, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Jozífová M, Mayer O, Vaněk J, Hlinovský D, **Kielbergerová L**, Lánská V. Blood pressure control and risk profile in poststroke survivors: a comparison with the general population. *J Hypertens* 2015;33:2107-2114 **(IF 4,844)**

## Příloha 1. National Institute of Health Scale (NIHSS)

1a. úroveň vědomí	0 – plně při vědomí 1 – spavý, po mírné stimulaci poslechne, odpoví 2 - opakovaná stimulace k pozornosti, sopor 3 - koma
1b. slovní odpověď	0 – obě odpovědi zcela správně 1 – jedna odpověď špatně, těžká dysartrie či jiná bariéra 2 – obě odpovědi špatně, afázie, koma
1c. vyhovění výzvam	0 – oba úkoly správně 1 – jeden správně 2 – žádný správně, koma
2. okulomotorika	0 – bez patologie 1 – izolovaná paréza oko-hybného nervu; deviace či potlačitelná paréza pohledu OC manévry 2 – nepotlačitelná deviace či pohledová paréza
3. zorné pole	0 – bez postižení 1 – částečná hemianopsie 2 – kompletní hemianopsie 3 – oboustranná hemianopsie, slepota vč. Korové slepoty
4. faciální paréza	0 – bez postižení 1 – lehká paréza (vyhlazení NL rýhy) 2 – úplná nebo částečná paréza dolní větve 3 – kompletní (perif.) paréza uni- či bilaterální, koma
5. a 6. motorika	0 – bez kolísání 1 – kolísání končetiny, bez úplného pádu 2 – určitý pohyb proti gravitaci 3 – pohyb po podložce 4 – plegie, koma 9 – jiná příčina poruchy hybnosti (amputace, ankylóza atd.)
7. ataxie končetin	0 – nepřítomna 1 – na jedné končetině 2 – na více končetinách 9 – amputace, ankylóza aj.
8. senzitivita	0 – bez poruchy cití 1 – lehká až střední porucha senze 2 – těžká porucha senze, anestezie, koma
9. řeč	0 – bez afázie 1 – lehká fatická porucha, lze porozumět 2 – těžká fatická porucha 3 – globální afázie, mutismus, koma

10. dysartrie	0 – není přítomna 1 – setřelá řeč 2 – výrazně setřelá výslovnost, není rozumět, mutismus, koma 9 – intubace, jiná bariéra
11. neglect syndrom	0 – nepřítomen 1 – neglektuje 1 kvalitu, anosognosie 2 – neglektuje více než 1 kvalitu, koma

# Mortalitní riziko pacientů hospitalizovaných mezi lety 2003 a 2019 pro ischemickou cévní mozkovou příhodu

Lenka Kielbergerová<sup>1</sup>, Otto Mayer jr.<sup>1,2</sup>, Jan Bruthans<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice, Plzeň

<sup>2</sup>II. interní klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Plzeň

<sup>3</sup>Biomedicínské centrum, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Plzeň

<sup>4</sup>Centrum kardiovaskulární prevence, Thomayerova nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

**Východisko:** Cévní mozkové příhody (CMP) jsou důležitou součástí zdravotně-sociální zátěže představované kardiovaskulárními chorobami. Přestože specifická úmrtnost na cerebrovaskulární onemocnění v České republice od 80. let klesá, individuální prognóza a trend úmrtnosti u pacientů, kteří CMP prodělali, není zcela jasný. V souboru pacientů hospitalizovaných pro iCMP jsme analyzovali trendy mortality v posledních dvou desetiletích.

**Metodika:** Celkem bylo ve studii sledováno 9076 pacientů (průměrný věk 71,8 let, 51,9 % mužů) hospitalizovaných v letech 2003–2019 pro iCMP ve FN Plzeň. Vitální stav byl zjištěn na základě registrů ÚZIS k 31. 12. 2020, ostatní okolnosti z nemocničního informačního systému

**Výsledky:** Celkem v průběhu sledování zemřelo 5583 pacientů. Úmrtnost ještě během iniciální hospitalizace činila 9,1 %, třicetidenní 14,2 % a jednoroční mortalita 28,4 %. U pacientů hospitalizovaných v letech 2003 až 2015 bylo možno stanovit i pětiletou mortalitu, která činila 49,8 %. Když jsme porovnali riziko úmrtí ve 4 delších obdobích (tj. 2003–07, 2008–11, 2012–15 a 2016–19), žádné statisticky významné změny v nemocniční úmrtnosti, třicetidenní, jednoroční či pětileté mortalitě jsme nenašli. Jak se dalo očekávat, každá dekáda věku pacientů byla spojena s asi dvakrát vyšším rizikem úmrtí. Indikace intravenózní trombolýzy jako součást počáteční léčby CMP se v průběhu sledovaného období výrazně zvýšila (z 2,4 % v letech 2003–07 na 48,1 % v letech 2016–19). Tento postup však příznivě ovlivnil pouze jednoroční riziko úmrtí, zatímco u pětileté mortality byl jeho efekt neutrální.

**Závěry:** Přes prokazatelně příznivé trendy cerebrovaskulárních příhod z populačního hlediska zůstává individuální prognóza pacientů po cévní mozkové příhodě velmi nepříznivá.

**Klíčová slova:** cerebrovaskulární příhody, hospitalizační fatalita, prognóza.

## The mortality risk of patients hospitalized for ischemic stroke between 2003 and 2019

**Background:** Stroke represents an essential part of the burden of cardiovascular diseases. Despite specific mortality from cerebrovascular diseases decreasing in the Czech Republic since the '80s, the trends in case fatality and individual risk of patients who suffered from stroke remain questionable. In patients hospitalized for ischemic stroke, we evaluated the mortality trends in the last two decades.

**Methods:** 9076 patients (mean age 71.8, 51.9% males) hospitalized for ischemic stroke between 2003 and 2019 were followed. The vital status we ascertained up to 31.12.2020, other circumstances from the hospital information system

**Results:** In total, 5583 patients died during follow-up. The in-hospital fatality was 9.1%, 30-day mortality 14.2%, and 1-year mortality 28.4%. In patients hospitalized from 2003 to 2015, the 5-year mortality was 49.8%. No significant changes were

noted for in-hospital fatality, 30-days, 1-year mortality, as well as 5-years mortality risk across more extensive periods (2003-07, 2008-11, 2012-15 and 2016-19). As expected, any decade of patient's age was associated with about two-fold higher mortality risk. Intravenous thrombolysis, as part of initial management, markedly increased over time (from 2.4% in 2003-07 to 48.1% in 2016-19). However, this procedure affected beneficially only 1-year mortality risk, while regarding 5-years mortality was its effect neutral.

**Conclusions:** Despite favorable trends in cerebrovascular events from a population perspective, the individual prognosis of patients who have suffered a stroke remains very poor.

**Key words:** cerebrovascular accidents, in-hospital fatality, mortality, prognosis.

## Úvod

Základním předpokladem, jak omezit dopady kardiovaskulárních chorob na zdraví celé populace a náležitě formulovat zdravotnickou politiku, je znát epidemiologickou situaci v oblasti dané choroby. V tomto směru je asi nejvíce objektivní sledovat mortalitu a morbiditu na konkrétní chorobu, respektive zejména její vývoj v delším časovém období. Tento přístup, u nás realizovaný především Ústavem zdravotnické informace a statistiky (ÚZIS), nám dává globální pohled na zdravotnické následky příslušné choroby, nakolik se dané onemocnění podílí na celkové mortalitě a invalidizaci, a zejména zdali její nižší incidence či smrtnost přispívá k prodloužení průměrné délky lidského života v dané oblasti.

Průměrná i očekávatelná délka života se v ČR po roce 1989 poměrně zásadně prodloužila a největší zásluhu na této skutečnosti má bezpochyby právě pokles mortality na kardiovaskulární choroby. Jakkoliv tato informace představuje možná neobjektivnější obraz „celkového zdraví populace“, nelze jednoznačně určit, nakolik za tímto poklesem stojí snížení incidence kardiovaskulárních příhod (přispatelné převážně na vrub primární prevence a snížení dopadu kardiovaskulárních rizikových faktorů), či zda jde o efekt prodloužení přežívání pacientů díky rozvoji péče o pacienty s akutní manifestací příslušné kardiovaskulární choroby a jejich dlouhodobé léčby („kurativy“ a sekundární prevence). V případě ischemické choroby srdeční (IČS) je v podstatě prokázáno, že v praxi se oba jevy vzájemně kombinují a doplňují (resp. efekt prevence mírně převažuje) (1). U cerebrovaskulárních chorob, které jsou z hlediska dopadu na mortalitní riziko zřejmě hned za IČS, může být situace poněkud odlišná, už jenom z důvodu, že léčebné možnosti jsou v případě jejich akutní manifestace daleko menší, než je tomu u IČS. Co však víme je, že po roce 1989 deklarovaná mortalita (tj. příčina uvedená v úmrtním listě) na cerebrovaskulární choroby dle ÚZIS celkem setrvale klesá (2).

V našich předcházejících analýzách jsme se zabývali otázkou, nakolik důsledně jsou u stabilizovaných pacientů po první ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) do praxe implementovány obecné principy sekundární prevence vaskulárních chorob a jak se tyto vyvíjely v čase (jednalo se o tzv. „stroke specific module“ studie EUROASPIRE III z roku 2007 a tzv. „ESH stroke survey“ z roku 2012/13 (3–5)). Z těchto analýz na zvláště selektovaných a vyšetřených souborech pacientů pro prodělané iCMP jsme jednak prokázali, že úroveň kontroly základních rizikových faktorů i důslednost, s jakou je předepisovaná rutinní farmakoterapie v sekundární prevenci, není zdaleka optimální (6). Hlavně z nich však vyplynulo, že pacienti po iCMP vykazují výrazné mortalitní riziko, a to

přesto, že v rámci těchto studií byli záměrně vyšetřeni stabilizovaní a zřejmě i relativně méně postižení pacienti (6)

Základním cílem naší analýzy bylo stanovit, jaká je vlastně prognóza pacientů přijatých k hospitalizaci pro iCMP a nakolik se v posledních dvou dekáдах vyvíjí.

## Metoda

Všechny studijní procedury byly prováděny v souladu s principy Správné klinické praxe ve smyslu Helsinské deklarace z roku 1984 a pozdějších dodatků. Studijní protokol byl schválen lokální Etickou komisí Fakultní nemocnice (FN) Plzeň, pacienti podepsali v úvodu hospitalizace informovaný souhlas. Se všemi získanými daty je nakládáno v souladu se Zákonem na ochranu osobních údajů a směrnici GDPR Evropské komise

## Design a studovaná populace

Studie byla koncipovaná jako čistě epidemiologická prospektivní survey, nebyla tedy řešena žádná formálně položená hypotéza. Pacienti hospitalizovaní pro CMP byli identifikováni v nemocničním informačním systému FN Plzeň na základě formálně deklarované primární příčiny hospitalizace v propouštěcí zprávě (či listu o prohlídce zemřelého) a dalších uložených informací, přičemž tato diagnóza musela být verifikována na základě neurologického vyšetření a zobrazovací metody (převážně CT). Ve vlastní definici CMP jsme se drželi klinického dojmu ošetřujícího lékaře (tj. pokud byla cerebrovaskulární příhoda například deklarována jako tranzitorní ischemická ataka, nebyl tento pacient do analýzy zařazen). Celkem ve FN Plzeň došlo mezi 1. 1. 2003 a 31. 12. 2019 k 14 729 hospitalizacím pro některý z typů mozkové příhody, kdy pacienti byli primárně přijati na Neurologickou kliniku či na jednu z 5 klinických jednotek FN Plzeň zaměřených na problematiku vnitřního lékařství (tj. I. interní klinika, II. interní klinika, Kardiologická klinika, Interní oddělení a Oddělení klinické farmakologie). Z tohoto počtu však bylo vyřazeno 4060 hospitalizací, kdy proběhlá mozková příhoda byla deklarována jako hemorrhagické etiologie. Po vyřazení duplicitních hospitalizací téhož jedince (tj. rekurentních CMP) jsme získali soubor 9320 pacientů, z něhož však bylo ještě vyřazeno dalších 244 osob, kde po zhodnocení dostupné dokumentace byla jako primární příčina hospitalizace seznána jiná diagnóza než CMP, ischemická etiologie dubiozní (neverifikována) či se jednalo o cizí státní příslušníky, kde nebylo možno ověřit jejich vitální status. Finální sledovaný soubor tak činil 9076 subjektů, u nichž v průběhu sedmnáctiletého sledovaného období došlo k iCMP.

### Zpracování dat

Na základě údajů obsažených v nemocničním informačním systému FN Plzeň byla částečně automaticky a v nezbytných případech manuálně vytvořena databáze předmětných pacientů a pomocí jejich rodných čísel naše databáze agregována s údaji obsaženými v Centrálním registru obyvatelstva, spravovaném ÚZIS a získán tak údaj ohledně eventuálního data smrti a její deklarované primární příčiny (tak jak jsou ze zákona uváděny v Listu o prohlídce mrtvého); tento průzkum vitálního statusu byl realizován k 31. 12. 2020, takže máme k dispozici stanovení přinejmenším 1roční mortality, zatímco pro pacienty přijaté před 1. 1. 2015 i pětiletou mortalitu. Posledním krokem bylo odstranění všech údajů umožňujících konkrétní osobní identifikaci zařazených pacientů a další analýzy již byly realizovány jen na anonymizovaných datech.

Jako testovaný výstup „outcome“ bylo použito úmrtí z jakékoliv či jen kardiovaskulární příčiny, a to v průběhu 1 roku, nebo 5 let (u osob hospitalizovaných v letech 2003–15,  $n = 6930$ ). Pro potřeby posouzení trendu mortality byl soubor v prvním kroku rozdělen podle roku hospitalizace (který byl zároveň jedinou formální „expozicí“) a v druhém kroku do 4 větších „sezón“ (čtyřletých, s výjimkou jedné pětileté sezóny 2003–2007, která byla zároveň použita jako referenční). Statisticky byla data testována pomocí software STATA/SE 8, přičemž použity byly jen konvenční deskriptivní/statistické metody a standardní regresní modely (detaily jsou uvedeny v příslušných sekcích).

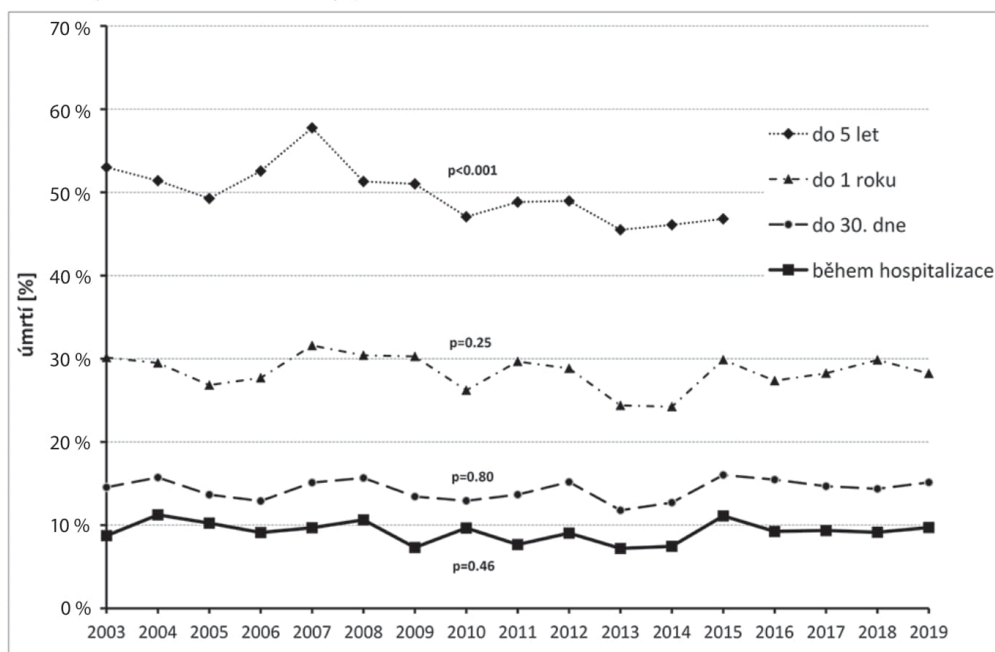
### Výsledky

Celkem bylo v této analýze sledováno 9076 subjektů (průměrný věk 71,8 ( $\pm$  SD 12,3), 51,9 % mužů), z čehož 7737 pacientů bylo iniciálně přijato na Neurologickou kliniku, zatímco 1340 na lůžko některého z interních oddělení. Pacientů ve věku  $\leq 65$  let bylo 2417 (26,6 %). Medián doby hospitalizace činil 5 dní (IQR: 3–10), přičemž hospitalizace byla delší než 10 dní u 22,1 % pacientů. Dohromady 53,8 % pacientů alespoň část hospitalizace strávilo na iktové jednotce, trombolýza byla realizována u 25 % pacientů a tromboektomie u 2,3 %, zatímco u osob ve věku  $\leq 65$  let činily tyto údaje 57,3 %, 26,8 % a 2,7 %, resp.

V celém souboru v průběhu sledovaného období (dohromady  $\approx 41\,244$  člověko-let sledování) zemřelo 5 583 osob při střední době sledování 1249 (IQR: 212–2658) dní. Hospitalizační mortalita (fatalita) činila 9,1 %, třicetidenní mortalita 14,2 %, jednoroční mortalita 28,4 % a pětiletá mortalita (u části vzorku 2003–2015) 49,8 %. U pacientů  $\leq 65$  let činily tyto standardizované mortality 3,3 %, 5,1 %, 10,1 % a 20,2 %, resp. Pokud jsme z analýzy vyřadili pacienty, kteří zemřeli již během hospitalizace (a za celek jsme považovali pouze ty, co byli z hospitalizace propuštěni a akutní ataku CMP tedy přežili), činila 30denní mortalita 5,8 %, jednoroční 21,2 % a pětiletá 44,8 %, resp. 1,8 %, 7,0 a 17,4 % pro ty ve věku  $\leq 65$  let.

Změny standardizované mortality podle roku hospitalizace v průběhu celého sledovaného období udává graf 1. Hospitalizační, třicetidenní i jednoroční mortalita sice mezi lety do určité míry fluktovaly, nicméně jednoznačný trend v nich vysledovat nelze a rozdíly ani nedosáhly statistické významnosti. Určitý pokles po roce 2007 lze diferencovat

**Graf 1.** Změny standardizované celkové mortality v průběhu sledovaného období 2003–2019





v pětileté mortalitě a tento trend byl i statisticky významný (bylo ale možno hodnotit pouze do roku 2015).

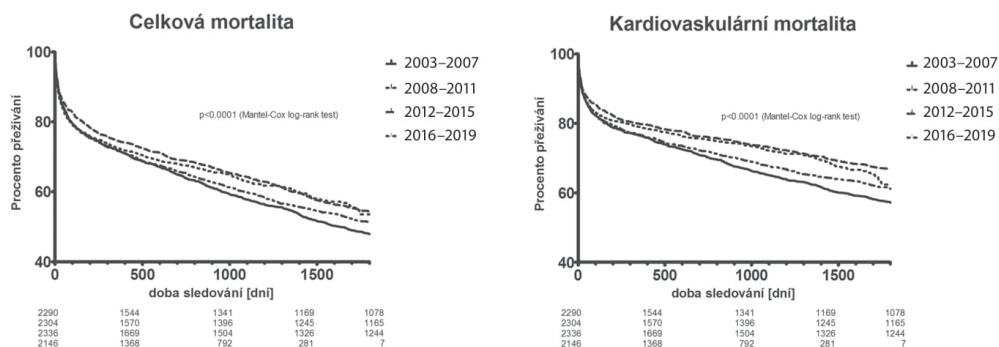
Abychom minimalizovali vliv fluktuace mortality mezi jednotlivými roky, mortalitní trendy byly v dalším kroku posuzovány v delších obdobích („sezónách“ 2003–07, 2008–11, 2012–15 a 2016–19). Kaplan-Meierovy křivky přežívání podle doby hospitalizace v jedné ze 4 definovaných „sezón“ jsou uvedeny v grafu 2. Procento zemřelých standardizované na příslušné časové intervaly (hospitalizační, 30denní...) ve 4 sledovaných „sezónách“ udává tabulka 1 (včetně dalších korespondujících základních charakteristik). Výsledky jsou podobné, jako když byly trendy hodnoceny podle jednotlivých let, tj. statisticky významný rozdíl byl pozorován pouze pro pětiletou mortalitu. V posledním kroku jsme rozdíl v celkové mortalitě mezi „sezónami“ ještě adjustovali na věk a pohlaví (Tab. 2). „Sezóna“ 2003–2007 byla v této analýze brána jako referenční (s rizikem rovným 1) a kalkulováno bylo relativní riziko úmrtí v dalších obdobích. Po této adjustaci zůstaly rozdíly mezi „sezónami“ fakticky jen marginální a navíc ještě vymizel doposud statisticky významný pokles v pětileté mortalitě. Stejná analýza byla provedena jen s pacienty ve věku ≤ 65 let

fakticky se stejným výsledkem, tj. opět nelze najít žádný statisticky významný časově podmíněný trend mezi jednotlivými „sezónami“ (data nejsou v tabulce uvedena).

Závěrem byly v souboru provedeny ještě další dvě dílčí analýzy. Na základě údajů zvedených v Listu o prohlídce mrtvého byla vzata v úvahu deklarovaná hlavní příčina úmrtí. Takto 71,7 % úmrtí v našem souboru mělo deklarovanou kardiovaskulární příčinu, 9,5 % zhoubný novotvar a 18,7 % jinou příčinu. Vzájemný poměr těchto tří základních skupin příčin úmrtí se během let měnil spíše jen marginálně. Zopakovali jsme rovněž všechny výše zmíněné analýzy, pouze místo celkové jsme použili kardiovaskulární mortalitu. Hospitalizační kardiovaskulární mortalita činila 9,0 %, třicetidenní kardiovaskulární mortalita 11,3 %, jednoroční 20,5 %, zatímco pětiletá 32,4 %. Trend kardiovaskulární mortality také (jak se dalo čekat) v podstatě kopíroval trend mortality celkové a mezi 4 definovanými „sezónami“ jsme žádné statisticky významné rozdíly také nenalezli (Tab. 2, spodní panel).

Poslední provedenou analýzou bylo určit, nakolik některé známé základní charakteristiky ovlivnily riziko úmrtí jako závislé proměnné

**Graf. 2.** Kaplan-Meierovy křivky přežívání pacientů hospitalizovaných pro iCMP v období 2003–07, 2008–11, 2012–15 a 2016–19



**Tab. 1.** Základní údaje souboru pacientů hospitalizovaných pro ischemickou cévní mozkovou příhodu v průběhu let 2003–2019 a jejich mortalita

	Celé období	2003–2007	2008–2011	2012–2015	2016–2019	p pro trend <sup>a</sup>
<b>n</b>	9076	2290	2304	2336	2146	—
<b>věk [let]</b>	71,8 (12,3)	72,1 (11,4)	71,6 (12,5)	71,6 (12,3)	71,8 (13,2)	0,564
<b>pohlaví [% mužů]</b>	51,9	50,9	50,6	52,7	53,6	0,136
<b>doba hospitalizace [dni]</b>	7,7 (10,5)	9,3 (7,8)	8,4 (16,9)	6,8 (6,5)	6,2 (6,0)	0,0001
<b>hospitalizace na iktové jednotce [%]</b>	53,8	53,6	45,5	53,2	63,4	< 0,0001
<b>trombolýza [%]</b>	25,0	2,4	18,1	32,5	48,1	< 0,0001
<b>trombektomie [%]</b>	2,3	0	0	2,4	7,2	< 0,0001
<b>úmrtí během hospitalizace [%]</b>	9,1	9,7	8,8	8,6	9,4	0,56
<b>úmrtí do 30. dne [%]</b>	14,2	14,3	13,9	13,9	14,9	0,73
<b>úmrtí do 1 roku [%]</b>	28,4	29,2	29,1	29,8	28,4	0,21
<b>úmrtí do 5 let<sup>b</sup> [%]</b>	49,8	53,1	49,5	46,8	—	< 0,0001

[průměr (standardní odchylka) či proporce], <sup>a</sup>Kruskal-Wallis ANOVA, <sup>b</sup>hodnoceno pouze pro pacienty hospitalizované do roku 2015

**Tab. 2.** Částečně adjustované riziko celkové a kardiovaskulární mortality v podle „sezony“ hospitalizace

„sezona“	Srovnání „sezona“	HRR (± 95% CI)	p
<b>celková mortalita</b>			
<b>úmrť během hospitalizace</b>			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	1,05 (0,72–1,54)	0,803
2012–2015 (C)	C versus A	0,87 (0,45–1,67)	0,669
2016–2019 (D)	D versus A	1,55 (0,60–3,96)	0,365
<b>úmrť do 30 dnů</b>			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	1,11 (0,82–1,52)	0,485
2012–2015 (C)	C versus A	1,12 (0,66–1,91)	0,674
2016–2019 (D)	D versus A	1,36 (0,63–2,91)	0,433
<b>úmrť do 1 roku</b>			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	1,06 (0,85–1,31)	0,611
2012–2015 (C)	C versus A	0,99 (0,69–1,44)	0,973
2016–2019 (D)	D versus A	0,99 (0,58–1,70)	0,986
<b>úmrť do 5 let</b>			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	0,92 (0,78–1,08)	0,28
2012–2015 (C)	C versus A	0,86 (0,65–1,14)	0,302
<b>kardiovaskulární mortalita</b>			
<b>úmrť během hospitalizace</b>			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	1,05 (0,72–1,54)	0,803
2012–2015 (C)	C versus A	0,87 (0,45–1,67)	0,669
2016–2019 (D)	D versus A	1,05 (0,41–2,70)	0,927
<b>úmrť do 30 dnů</b>			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	0,96 (0,67–1,37)	0,809
2012–2015 (C)	C versus A	0,95 (0,52–1,73)	0,866
2016–2019 (D)	D versus A	1,46 (0,61–3,49)	0,398
<b>úmrť do 1 roku</b>			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	0,97 (0,75–1,26)	0,822
2012–2015 (C)	C versus A	0,96 (0,62–1,49)	0,848
2016–2019 (D)	D versus A	1,11 (0,58–2,11)	0,753
<b>úmrť do 5 let</b>			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	0,88 (0,72–1,08)	0,218
2012–2015 (C)	C versus A	0,79 (0,56–1,12)	0,179

HRR (±95% CI), poměr rizik (95% intervaly spolehlivosti); adjustováno na věkovou dekádu, pohlaví a rok hospitalizace

(použito bylo Coxova regresního modelu) (Tabulka 3). Významným faktorem byl očekávatelně věk pacientů. Konzistentně také ve všech v definovaných obdobích (tj. během hospitalizace, prvních 30 dnů atd.) paradoxně zvyšovalo relativní riziko úmrtí i alespoň přechodně umístění pacienta na iktové jednotce, a dále pak v případě úmrtí během hospitalizace i do 1 roku od přijetí také provedení trombektomie (jako součásti úvodního managementu). Hospitalizace delší 10 dnů byla spojena se sníženým rizikem úmrtí během hospitalizace a prvních 30 dnů, zatímco v případě jednorocní a pětileté mortality relativní riziko úmrtí naopak zvyšovala. Trombolýza významně snižovala relativní riziko úmrtí do 1 roku, těsně za hranicí významnosti byla v případě hospitalizační mortality, naopak v případě pětileté mortality byl její efekt již neutrální. Pokud jsme použili jako závislou proměnnou kardiovaskulární mortalitu, vymizela statistická významnost benefitu podané trombolýzy i případně

jednorocní mortality. Relativní riziko spojené s ostatními faktory zůstalo prakticky stejné (není uvedeno v tabulce)

## Diskuze

Základním poznatkem vyplývajícím z naší analýzy je, že mortalita pacientů, u nichž došlo k iCMP, zůstává enormně vysoká. V průměru ve sledovaném období 2003–2015 zemřelo do 5 let od manifestace 50 % postižených pacientů, více než 1/5 nepřežilo ani 1 rok po CMP (což dává prognózu horší než je tomu u mnohých malignit) a i krátkodobá mortalita (úmrtí do 30 dnů od přijetí) se po celé období pohybovala kolem 15 %. Navíc si je třeba uvědomit, že naše analýza nezahrnuje úmrť před příjezdem do nemocnice, tudíž výše zmíněný dopad na životy postižených osob bude zřejmě ve skutečnosti ještě o něco horší. Lze předpokládat, že alespoň část pozorované vysoké mortality



**Tab. 3.** Relativní mortalitní riziko některých základních charakteristik pacientů

závislá proměnná:	úmrťi během hospitalizace	úmrťi do 30 dnů	úmrťi do 1 roku	úmrťi do 5 let				
věková dekáda	1,74 (1,62–1,87)	< 0,0001	1,74 (1,63–1,86)	p < 0,0001	1,87 (1,79–1,95)	< 0,0001	1,91 (1,84–1,98)	< 0,0001
mužské pohlaví	0,90 (0,78–1,05)	0,177	0,97 (0,85–1,10)	0,602	1,07 (0,99–1,16)	0,110	1,13 (1,05–1,21)	0,001
sezona*	1,00 (0,94–1,08)	0,906	1,04 (0,96–1,14)	0,314	1,00 (0,97–1,04)	0,906	0,98 (0,93–1,02)	0,291
hospitalizace > 10 dní	0,51 (0,42–0,61)	< 0,0001	0,52 (0,44–0,61)	p < 0,0001	1,02 (0,93–1,11)	< 0,0001	1,17 (1,08–1,26)	< 0,0001
iniciální hospitalizace na neurologii	0,26 (0,21–0,32)	< 0,0001	0,25 (0,21–0,31)	p < 0,0001	0,45 (0,40–0,51)	< 0,0001	0,51 (0,47–0,57)	< 0,0001
hospitalizace na iktové jednotce	2,20 (1,78–2,71)	< 0,0001	3,12 (2,57–3,77)	p < 0,0001	1,97 (1,77–2,20)	< 0,0001	1,63 (1,50–1,78)	< 0,0001
trombolýza	0,82 (0,66–1,01)	0,06	0,91 (0,75–1,10)	0,320	0,88 (0,78–0,98)	0,023	1,01 (0,90–1,12)	0,908
trombektomie	1,64 (1,08–2,50)	0,021	1,57 (0,86–2,87)	0,144	1,43 (1,11–1,83)	0,005	—	—

Coxův model proporcionálních rizik [poměr rizik (95% intervaly spolehlivosti); p]; \*2003–07, 2008–11, 2012–15 a 2016–19

jde jistě na vrub poměrně vysokého věku postižených pacientů – ten v našem souboru činil v průměru ~72 let a asi 10 % sledovaných osob bylo dokonce starších 85 let. Pětiletá celková mortalita však zůstává podobně extrémní i po vyřazení těchto nejstarších osob z analýzy (a u osob ve věku ≤ 85 let tak činila 49,4 %). Dosti alarmující je nakonec i u osob nominálně středního věku (≤ 65 let), tj. 23,1 %.

Pozorovaný mortalitní impakt ischemických CMP je relativně vysoký v kontextu nejen podobných údajů z celé Evropy, ale v rámci ČR. Průměrná třicetidenní mortalita po manifestaci iCMP činila v roce 2017 v zemích OECD 7,7 %, zatímco v celé České republice 9,4 % (7). Námí pozorovaný výsledek krátkodobé mortality na cerebrovaskulární choroby (tj. 14,5 % do 30. dne od přijetí do nemocnice) by tedy Plzeňský region, ze kterého naprostá většina zařazených pacientů pochází, řadil zcela na konec pomyslného žebříčku (na úroveň zemí jako je Litva či Lotyšsko). Je fakt, že podobné znehodnocení západočeského regionu z hlediska kardiovaskulárního rizika (a toho zprostředkovaného cerebrovaskulárními příhodami zvláště) jsme pozorovali ještě zhruba v polovině 90. let (8), nicméně doposud jsme se domnívali, že tento rozdíl již časem vymizel. Na druhé straně pokud vezmeme volně dostupná celostátní data z registrů ÚZIS (9), mortalita na všechny kardiovaskulární choroby je v Plzeňském kraji velmi blízko celostátnímu průměru (534,6 versus 537,5 úmrtí na 100 000 obyvatel). Mortalitní riziko pacientů po prodělané iCMP také velmi „vyčnívá“ v kontextu ostatních kardiovaskulárních chorob. Například v jiné naší studii jsme rovněž měli možnost posoudit pětiletou mortalitu u 5159 pacientů mladších 85 let, hospitalizovaných ve FN Plzeň pro akutní infarkt myokardu mezi lety 2006–15 (10). Pětiletá celková mortalita u těchto pacientů (včetně těch, co zemřeli během hospitalizace) činila 24,2 % (tj. asi polovinu počtu, který jsme nyní pozorovali u pacientů po iCMP).

Podobně znepokojující je fakt, že za celé poměrně dlouhé období, které naše analýza obsáhla, nelze u pacientů hospitalizovaných pro iCMP prakticky doložit žádný přesvědčivý trend k poklesu celkové či kardiovaskulární mortality. Jedinou výjimkou je snad pětiletá mortalita po roce 2007, kde jsme již určitý, statisticky významný trend pozorovali (na hrubých, neadjustovaných datech činil pokles asi cca 1,4 % za rok). V parciálně adjustovaném modelu (věk, pohlaví a iniciální hospitalizaci na neurologii) ještě vykazovali pacienti hospitalizovaní v letech 2012–15

asi o 14 % nižší riziko pětileté celkové mortality než ti hospitalizovaní v letech 2003–7, rozdíl však již nedosáhl statistické významnosti. Vývoj pětileté mortality mohl být ale analyzován pouze do roku 2015 a teprve další léta ukážou, zdali se jedná o reálný trend, či jenom výkyv. V tomto místě je nutno opět zmínit patrný nesoulad s celostátními údaji o mortalitě na cerebrovaskulární příhody z registrů ÚZIS (9), které ukazují po roce 1989 do současnosti jednoznačný pokles jak u mužů, tak u žen (doposud přinejmenším o 50 % oproti hodnotě z konce 80. let). Tento celostátní údaj je ale založen na příčině úmrtí deklarované v úmrtním listu a značí pouze jen, že ubylo úmrtí, kde dle názoru ohledávajícího lékaře byla hlavní příčinou cerebrovaskulární příhoda. Z největší pravděpodobnosti tedy především odráží sníženou incidenci cerebrovaskulárních chorob, a to nejspíše na vrub zlepšené kontroly hypertenze (11). Naopak naše data nyní ukazují, že fatalita těchto příhod a dlouhodobější přežívání v sekundární prevenci po iCMP se v průběhu takřka dvou dekad (přinejmenším v Plzeňském regionu) zásadněji nezlepšily. Bohužel nutno konstatovat, že se v tomto parametru lišíme od vyspělých zemí západní Evropy či USA, kde je zlepšené přežívání po prodělané iCMP již prokazatelné. Longitudinální studie založená na Erlagském registru mozkových mrtvic (realizovaná tedy ve velmi blízkém a i historicky dosti provázaném regionu) prokázala v průběhu dvacetiletého sledování (1996–2015) signifikantní pokles mortality či rekurence CMP (každý rok sledování byl v průměru spojen s asi 2% poklesem relativního rizika), a jak se dalo celkem čekat, přežívání bylo významně ovlivněno subtypem mozkové mrtvice (12). Dánská studie založená na celonárodním registru a zahrnující takřka 220 000 pacientů zjistila, že pětiletá mortalita po prodělané CMP klesla z 56,4 % v letech 1994–1998 na 46,1 % v letech 2004–2008 (13). Jiná studie z USA založená na sledování 8561 pacientů po iCMP mezi lety 2004 a 2018 prokázala signifikantně nižší jednorocní mortalitu v období 2014–18 (tj. 14,8 %), oproti předchozím dvěma obdobím 2009–13 a 2004–2008 (tj. 17,3 % a 17,0 %, resp.); paradoxně rekurence ischemických CMP během sledovaného období naopak stoupala (14). Je třeba také zdůraznit, že hodnoty jednorocní mortality byly v této studii zhruba poloviční, než ty pozorované v naší studii (14), a to navíc ještě před 14 lety. Pro kontext je také opět nutno zmínit situaci u pacientů po prodělaném infarktu myokardu, kde v ČR mezi lety 1994 a 2016 hospitalizační fatalita klesla

ze 17 % na 7,5 % a pětiletá celková mortalita ze 41,7 na 34 % (15). Fakt, že mortalita pacientů po prodělané iCMP hospitalizovaných ve FN Plzeň neklesá, je tedy fenomén, který by měl být dále analyzován (v první řadě asi verifikován i v některých jiných regionech ČR) a zejména hledány jeho příčiny.

Příznivější obraz jsme zaznamenali v oblasti akutního managementu pacientů s iCMP, jmenovitě v nárůstu realizovaných trombolýz. Zatímco na počátku hodnoceného období („sezoně“ 2003–07) byla trombolýza provedena jen u necelých 3 % pacientů, ke konci („sezona“ 2016–19) stoupla indikace tohoto opatření na ≈ 48 %. Podobně v průběhu času výrazně narostl počet pacientů hospitalizovaných alespoň po nějaký čas na dedikované iktové jednotce a významně se zkrátila i průměrná doba hospitalizace; toto obojí ukazuje na zlepšený institucionální rámec péče o pacienty s CMP v akutním stadiu a její žádoucí centralizaci. Počínaje rokem 2014 se již rovněž začala u hodnocených pacientů realizovat endovaskulární mechanická tromboektomie (jakožto neúčinnější kauzální léčba trombotického uzávěru velké mozkové tepny (16)) a v „sezoně“ 2016–19 byl tento zákrok proveden u ≈ 7 % sledovaných pacientů. Jakkoliv se tento počet může zdát relativně nízký, nebude asi příliš daleko od realistického potenciálu této metodiky (který je silně modifikován časovým oknem, prokázanou přítomností okluze velké tepny a dalšími faktory). Relativně ještě nedávná analýza z Velké Británie odhadla potenciál této metody asi na 15 % (17), zatímco jiná tamtéž dokonce jen na asi 10 % (18). Také, s jedinou výjimkou, v 7 provedených intervenčních studiích nepřesáhla indikace této metody 20 % (16).

V naší studii jsme se pokusili určit některé alespoň základní determinanty mortalitního rizika. Jak se dalo čekat, významný faktor představoval zejména věk pacientů, kdy každá věková dekáda byla spojena s asi 74–91% zvýšením rizika úmrtí. Paradoxně s vyšším rizikem bylo spojeno i umístění pacienta na iktové jednotce, což je ale celkem vysvětlitelné tím, že lehčí případy mozkových mrtvic (které mají zároveň lepší prognózu) jsou umísťovány rovnou na standardní lůžko. Trombolýza byla spojena s významnou, asi 12% redukcí rizika úmrtí z jakékoliv příčiny do 1 roku, zatímco v případě pětileté mortality byl již její efekt neutrální. Tato diskrepance může být dána tím, že jakkoliv je u pacienta úspěšně provedena trombolýza (tj. s dobrým efektem z hlediska neurologické deficity), již sám fakt, že k ní muselo být přistoupeno, značí excesivní riziko recidivy CMP v budoucnosti – zejména pokud příslušného pacienta srovnáme s jiným, u něhož byla závažnost CMP natolik nízká, že k trombolýze vůbec přistoupeno nebylo. Tento výsledek tedy nelze interpretovat tak, že by trombolýza nemělo smysl provádět, neboť k tomu naše analýza (díky svému observačnímu designu) není stavěná. Naopak jak dostupné důkazy, tak současná guidelines použití trombolýzy silně podporují jako jedno z mála kauzálních opatření v akutním managementu CMP (19, 20). Podobně jsme paradoxně pozorovali, že tromboektomie byla spojena s významným vzestupem úmrtí do 1 roku. Zde předpokládáme identický fenomén, tj. že tromboektomie byla používána u relativně těžších případů, a naopak nevyužívána u pacientů

s minimální symptomatologií, kteří však mají již z podstaty věci primárně lepší prognózu. Výsledky z randomizovaných intervenčních studií opět dokazují, že tromboektomie je spojena s významným benefitem ve smyslu následného funkčního statusu (16) a je opět vysoce doporučitelným opatřením v akutním managementu iCMP (21).

### Limitace studie

Naše analýza má samozřejmě řadu limitací. Především nezahrnuje rekurentní nefatální CMP jako jistě velmi podstatný ukazatel dalšího osudu sledovaných pacientů. Podobně jsme neměli u všech pacientů k dispozici spolehlivý údaj ohledně předchozích iCMP. Z důvodu aplikace směrnice GDPR totiž nebylo možno tyto parametry z dostupných registrů získat, resp. údaje máme k dispozici pouze u pacientů hospitalizovaných do roku 2012. V tomto částečném souboru (kohortě 4259 pacientů) došlo v průběhu 5 let k rekurentní nefatální iCMP u 860 osob (20,2 % souboru). V této analýze jsme rovněž nebrali v úvahu nakolik okolnosti sekundární prevence a další komorbidity ovlivnily prognózu pacientů po CMP. Z dat, co máme k dispozici (a plně zkompletována je máme opět pouze pro pacienty hospitalizované do roku 2012), vyplývá zejména, že léčba antikoagulancii, clopidogrelem či statiny byla spojena s významným přínosem ve smyslu pětileté mortality či recurence CMP, zatímco přítomnost fibrilace síní, špatně kontrolované glykemie či zvýšeného kreatinu naopak riziko pacientů významně zvyšovala (tyto výsledky plánujeme publikovat v jiné analýze). Podobně by pro lepší stratifikaci individuálního mortalitního rizika pacientů (a zejména posouzení efektu trombolýzy/tromboektomie) jistě bylo přínosné znát neurologický a celkový funkční status pacientů bezprostředně po manifestaci iCMP, resp. po definitivní stabilizaci (v podobě například NIHSS skóre či modifikovaného Rankinova skóre). Tyto údaje však opět pro celý, poměrně rozsáhlý, soubor nemáme k dispozici.

### Závěry

Mortalita pacientů po iCMP zůstává enormní a přinejmenším na základě našich dat zatím nelze vysledovat jakýkoliv přesvědčivější trend ke zlepšení. Jakkoliv v průběhu sledovaného období došlo k poměrně zásadnímu zlepšení v oblasti akutní péče (zejména nárůstu počtu trombolýz, vyšší stupeň centralizace péče a nově též i zavedení intervenčních tromboektomií), zásadnější efekt ve smyslu globálního zlepšení prognózy pacientů po CMP zatím prokázat nelze. Nejvyšší potenciál ke snížení zdravotně-sociálních dopadů cévních mozkových příhod na populaci si tedy stále udržuje primární prevence.

*Předkládaná analýza byla realizována za grantové podpory fondu Specifického výzkumu Univerzity Karlovy (grant SVV 260 393). Chtěli bychom rovněž poděkovat všem pracovníkům Ústavu zdravotnické informace a statistiky a jmenovitě p. Adolfu Binderovi za laskavé stanovení vitálního statusu našich pacientů, bez čehož by tato analýza nebyla možná.*

### LITERATURA

1. Bruthans J, Cifkova R, Lanska V, O'Flaherty M, Critchley JA, Holub J 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.

2. ÚZIS. Zdravotnická statistika. Zemědě 2017. stav zdravotnických informací a statistiky ČR. 2018. Praha. dostupné z <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/demodem2017.pdf>. 2018.

3. Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, Dittrich R, Reiner Z, Cifkova R et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1354-62.
4. Cifková R, Wohlfahrt P, Krajčovicchová A, Jozifová M, Mayer O, Vaněk J et al. Blood pressure control and risk profile in poststroke survivors: a comparison with the general population. *J Hypertens.* 2015;33:2107-14.
5. Vanek J, Mayer O, Wohlfahrt P, Kielbergerova L, Krajcovicchova A, Bruthans J et al. The changes of secondary prevention practice in Czech post-stroke patients between 2007 and 2012/13. *Cor Et Vasa.* 2016;58:E367-E73.
6. Vaněk J, Mayer O, Seidlerová J, Bruthans J, Kielbergerová L, Wohlfahrt P et al. A comparison of secondary prevention practice in poststroke and coronary heart disease patients. *Public Health.* 2016;137:64-72.
7. OECD. OECD (2019), „Mortality following ischaemic stroke”, in *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris. StatLink <https://doi.org/10.1787/888934016227>.
8. Mayer O, Jr., Rosolová H, Sefrna F, Neumann M, Simon J. Analysis of mortality trends in the West Bohemian Region in comparison with the entire Czech Republic 1988-1995. *Cas Lek Cesk.* 1998;137:207-10.
9. ÚZIS. Regionální zpravodajství NZIS. Dostupné z <https://reporting.uzis.cz/>.
10. Mayer O, Jr., Seidlerová J, Bruthans J, Opatrný J, Hromádka M, Jiráček J et al. The prognostic impact of renal function decline during hospitalization for myocardial infarction. *J Comp Eff Res.* 2021;10:219-28.
11. Cifková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, Krajčovicchová A, Šulc P, Jozifová M et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985 - 2016/17. *PLoS One.* 2020;15:e0232845.
12. Rucker V, Heuschmann PU, O'Flaherty M, Weingärtner M, Hess M, Sedlak C et al. Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates After Ischemic Stroke Stratified by Etiology. *Stroke.* 2020;51:2778-85.
13. Schmidt M, Jacobsen JB, Johnsen SP, Bøtker HE, Sørensen HT. Eighteen-year trends in stroke mortality and the prognostic influence of comorbidity. *Neurology.* 2014;82:340-50.
14. Chaudhary D, Khan A, Shahjouei S, Gupta M, Lambert C, Avula V, et al. Trends in ischemic stroke outcomes in a rural population in the United States. *J Neurol Sci.* 2021;422:117339.
15. Bruthans J, Mayer O, Jarkovsky J, Zvolisky M. Long-term trends in the incidence, treatment, hospital fatality and subsequent mortality from acute myocardial infarction in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021;165:283-90.
16. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387:1723-31.
17. Tawil SE, Cheripelli B, Huang X, Moreton F, Kalladka D, MacDougal NJ et al. How many stroke patients might be eligible for mechanical thrombectomy? *Eur Stroke J.* 2016;1:264-71.
18. McMeekin P, White P, James MA, Price CI, Flynn D, Ford GA. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. *Eur Stroke J.* 2017;2:319-26.
19. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6:1-ixii.
20. Neumann J, Šaňák D, Tomek A, Bar M, Herzig R, Kovář M et al. Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021. *Cesk Slov Neurol N* 2021;84/117(3):291-99.
21. Šaňák D, Mikulík R, Tomek A, Bar M, Herzig R, Neumann J et al. Doporučení pro mechanickou trombektomii akutního mozkového infarktu – verze 2019. *Cesk Slov Neurol N.* 2019;82(6):700-5.

*Quality of Life Predictors in Chronic Stable Post-Stroke Patients and Prognostic Value of SF-36 Score as a Mortality Surrogate*

**Lenka Kielbergerová, Otto Mayer, Jiří Vaněk, Jan Bruthans, Peter Wohlfahrt & Renata Cífková**

**Translational Stroke Research**

ISSN 1868-4483

Volume 6

Number 5

Transl. Stroke Res. (2015) 6:375-383

DOI 10.1007/s12975-015-0418-6



 Springer



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Science +Business Media New York. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".



## Quality of Life Predictors in Chronic Stable Post-Stroke Patients and Prognostic Value of SF-36 Score as a Mortality Surrogate

Lenka Kielbergerová<sup>1</sup> · Otto Mayer Jr.<sup>2,3</sup> · Jiří Vaněk<sup>2</sup> · Jan Bruthans<sup>2,4</sup> · Peter Wohlfahrt<sup>4,5</sup> · Renata Cifková<sup>4,5</sup>

Received: 15 April 2015 / Revised: 4 August 2015 / Accepted: 6 August 2015 / Published online: 15 August 2015  
© Springer Science+Business Media New York 2015

**Abstract** Perceived quality of life (QoL) and psychological well-being represents an important target of secondary prevention practice in post-stroke patients. We aimed to identify the major covariates of impaired QoL in stable post-stroke patients and whether impaired QoL itself represents independent mortality predictor.

The study consisted of a cross-sectional and a prospective part. Three hundred forty-one patients [mean age 69.0 (SD 9.1)] were interviewed at least 6 months after discharge from hospital for their first-ever ischemic stroke. QoL was objectivized using 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) scoring. Standard health-related questionnaires, including Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), risk factors, and biochemical markers, were assessed. To estimate the 5-year all-cause and cardiovascular mortality, we ascertained the vital status and declared cause of death.

Anxiety, depression (HADS score  $\geq 11$ ), brain natriuretic peptide levels  $\geq 100$  ng/mL, residual motor impairment at

interview, Rankin Scale  $\geq 4$  at discharge from hospitalization, and raised blood pressure were identified as main determinants of impaired QoL in the cross-sectional part. The 5-year all-cause and cardiovascular mortality rates were 25.8 and 19.9 %, respectively. After adjustment for potential covariates, patients with an SF-36 score  $\leq 40$  at baseline had more than a twofold higher risk of all-cause and cardiovascular mortality (with HRRs 2.01 (95 % CI 1.21–3.32),  $p < 0.007$  and 2.32 (95 % CI 1.32–4.09),  $p < 0.003$ , respectively) during the 5 years of follow-up.

In conclusion, anxiety, depression, and raised brain natriuretic peptide levels were the most important covariates of impaired QoL in post-stroke patients. Moreover, a decreased SF-36 score ( $\leq 40$ ) represents an independent surrogate of increased additive mortality risk.

**Keywords** Ischemic stroke · Quality of life, anxiety · Depression · SF-36 score · Mortality

✉ Otto Mayer, Jr  
mayero@fnplzen.cz

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery and Department of Neurology, University Hospital, Pilsen, Czech Republic

<sup>2</sup> 2nd Department of Internal Medicine, Medical Faculty of Charles University and University Hospital, 13 E. Beneš St., 320 00 Plzeň, Czech Republic

<sup>3</sup> Biomedical Center, Medical Faculty of Charles University, Pilsen, Czech Republic

<sup>4</sup> Centre for Cardiovascular Prevention of the First Faculty of Medicine, Charles University and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>5</sup> International Clinical Research Centre, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

### Introduction

Stroke represents one of the most important factors of global burden of cardiovascular disease in the general population and is a leading cause of chronic disability in elderly and middle-aged adults [1]. Principles of stroke care organization, management in the acute phase, rehabilitation, and prevention in Europe were extensively defined by a consensus conference in Helsingborg in 2006 (known as the Helsingborg Declaration) [2]; several other guidelines [3] were published afterwards, with the most recent one in 2014 [4] Cerebrovascular disease is a heterogeneous clinical syndrome consisting of different pathophysiological and aetiological subgroups, but ischemic stroke is the most frequent subtype. Secondary prevention principles in ischemic stroke patients are nearly similar to



coronary heart disease. Therefore, since the Third Joint ESC Guidelines [5], effective prevention in patients with established cerebrovascular disease has also been defined as a priority in clinical practice.

On the other hand, stroke often impairs a patient's life to a greater extent than coronary heart disease. Patients can lose their self-care ability or social role, are unable to handle daily activities, and develop depression and anxiety [6, 7]. Despite the indisputable therapeutic advances in post-stroke management in the acute phase, implementation of secondary prevention principles in clinical practice is far from being optimal [8] and objective epidemiological data about factors of psychosocial well-being are more-than-less anecdotal.

In the present study, we sought to identify, in a cross-sectional survey, the major clinical and psychosocial covariates of perceived quality of life (QoL) in chronic stable patients after their first-ever ischemic stroke. Moreover, in the second part of the present analysis, we aimed to determine, in a prospective mortality cohort study, whether impaired QoL itself, objectivized using a decreased 36-Item Short-Form Health Survey Quality of Life (SF-36) score at baseline can be used as a global surrogate indicator of future increased mortality risk.

## Materials and Methods

### Study Population and Study Design

The study population consists of Czech patients examined within the framework of a well-defined survey in patients after their first-ever ischemic stroke (Eurospire III—stroke-specific module) in 2007. Selection of patients and the study protocol have been described in detail elsewhere [8]. This survey was conducted in two centers in the Czech Republic: University Hospital Pilsen and the Cardio Center of the Institute for Clinical and Experimental Medicine in Prague.

Patients with the diagnosis of ischemic stroke were identified from hospital discharge lists. Stroke was defined according to the World Health Organization criteria [9], and the ischemic aetiology of stroke was verified by brain imaging. Patients with recurrent stroke events (a previous transient ischemic attack was acceptable), secondary intracranial bleeding, aged more than 80 years at the time of the index event, patients not living in the study region, and those who had deceased during the index (stroke) hospitalization were excluded. The recruitment was done retroconsecutively (i.e., starting with the most recent stroke patient backward until the planned pool of ~500 patients was reached). Finally, a total of 507 patients met the inclusion criterion (i.e., first verified ischemic stroke), but of this number, 77 died after discharge from the index hospitalization, i.e., 430 patients were finally

invited, and the overall response rate to a baseline interview was 79.3 % of the initially identified stroke patients.

The present study consists of two parts: a retrospective cross-sectional survey (to identify the predictors of impaired QoL) and a prospective cohort study (to establish the risk of impaired QoL in terms of all-cause or cardiovascular fatal outcomes).

### Clinical Examinations

The interview was performed at least 6 months after admission for the index stroke event, during a single (lasting about 3 months) campaign. Information on the personal and demographic characteristics, personal and family history of coronary heart disease, lifestyle, and pharmacotherapy were obtained. The following clinical examinations were performed: Height and weight were measured in light indoor clothes without shoes using SECA 220 scales and measuring sticks. Waist circumference was measured using a steel tape measure. Blood pressure (BP) was measured twice in the sitting position on the right arm using a standard mercury sphygmomanometer (and the average value was used). A standard 12-channel ECG was obtained in all patients, and the presence of atrial fibrillation was considered by the examiner. Breath carbon monoxide was measured by a SMOKERLYSER device (model EC 50, Bedfont Scientific, Upchurch, UK) to verify the reported smoking habit. A current (i.e., at time of interview) distinct neurological deficit (aphasia, dysphasia, facial palsy, limb paresis, or several sensitive deficits) was assessed by the examiner (a physician specialized in internal medicine), while disability at discharge from the index event was considered using information in the discharge summary and/or neurological examination in the hospital records and subsequently quantified on the modified Rankin Scale (mRS) [10]. Barthel Activities of Daily Living (ADL) Index questionnaire was completed by the examiner at interview, based on patient's recent functional status [11].

### Biochemical Examination

Venous blood samples were drawn after at least 12 h of overnight fasting. All laboratory examinations were performed in series from aliquots stored at  $-70^{\circ}\text{C}$  and included estimation of serum total (TCHOL) and HDL (HDL) cholesterol using an ARCHITECT c800 analyzer (Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany) and DOT Diagnostics commercial kits (Prague, Czech Republic); the same analyzer was used for measuring serum triglycerides (TG) and glucose (GLU), whereas brain natriuretic peptide (BNP) was measured in EDTA plasma using Abbott commercial kits. HbA1c was estimated by ionex liquid chromatography using a G7 analyzer (TOSOH, Shunan, Japan). LDL was calculated by the

Friedewald equation, i.e.,  $LDL = TCHOL - HDL - (TG/2.22)$  when  $TGs \leq 4.5$  mmol/L.

#### Quality of Life and Psychological Well-Being Assessment

The following standard health-related self-reported questionnaires were completed by subjects: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [12] and the 36-Item Short-Form Health Survey Quality of Life (SF-36) to quantify QoL [13]; we used validated available Czech localizations of these questionnaires.

The Hospital Anxiety and Depression Scale is a commonly used questionnaire assessing psychiatric and mood disorders by relying on the feelings from the previous week. It contains 14 questions: 7 questions on depression and 7 on an anxiety subscale. Each question has four dimensions rated from 0 (no symptoms) to 4 (maximum impairment). In the present study, we set a threshold of  $\geq 11$  as an index for highly suspected psychological/mood distress (and categorized as “anxiety symptoms” and “depression symptoms” presence) [12].

The SF-36 questionnaire investigates the following perceived social and physical QoL domains: physical functioning, role limitation because of physical problems, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role limitation because of emotional problems, and mental health. Moreover, three summary items were calculated: a physical component summary, a mental component summary, and total SF-36 score. The scoring manual [13] was employed to generate scores (0–100) for each domain including the summary items.

#### Data Analysis

Data obtained at interview were used for the cross-sectional part of the study and as baseline data for the prospective part. Moreover, for prospective mortality analysis, we ascertained the vital status of patients through May 31, 2012 using the National Mortality Registry of the Czech Institute for Medical Information and Statistics. The mortality (censoring) data are available for all patients. We used the International Classification of Diseases, Revision 10 (ICD-10) codes in death certificates and available medical documentation from hospital or outpatient clinic to adjudicate the cause of death (each fatal case was adjudicated by two separate investigators). Power calculations revealed that our population of patients was sufficiently large to estimate the expected 5-year mortality rate with a 5 % relative precision level.

The total SF-36 score was employed not only as continuous variable but, for the purpose of regression models (logistic regression and Cox proportional hazard model), also dichotomized using an arbitrary  $\leq 40$  cutoff value (upper limit of the bottom quintile) as “impaired QoL.” A modified Rankin Scale higher than 3 was considered as “poor functional status at discharge.” Barthel ADL Index was categorized as

independent (100 points), mild dependency (65–95 points), and moderate dependency (45–60 points)—no subject was severely dependent [11].

Presence of facial palsy or limb paresis at interview was considered as “residual motoric impairment,” while presence of aphasia or dysarthria as “residual speech impairment.” A patient was labeled as a “current smoker” if he/she self-reported it or had a carbon monoxide in breath value exceeding 10 ppm at the time of interview. Conventional risk factors were dichotomized by usual target values according to the current guidelines [5] (see relevant section of tables). As elevated BNP were considered concentration above 100 ng/mL [14]. For statistical analyses, we used STATISTICA 8 and STATA/SE 8 software. Standard statistical methods were used, i.e., the Mann–Whitney *U*, multiple stepwise logistic regression, and Cox proportional hazard regression.

## Results

### Characteristics of Participants

A total of 341 patients with a mean age of 69.0 ( $\pm$ SD 9.1) years were interviewed at least 6 months after first-ever stroke manifestation [median time (interquartile range) between stroke and interview was 19 (11.3–28.7) months] and then followed in the prospective study. The baseline characteristics at interview are given in Table 1.

Descriptive statistics of QoL and psychological well-being assessment are shown in Table 2. Of single QoL dimensions (ascertained by the SF-36 questionnaire) “role limitation because of physical problems,” “general health,” and “vitality” seem to be the major components of impaired global QoL (quantified using the SF-36 score). Summarized physical and mental dimensions contributed to perceived QoL (total SF-36 score) nearly equally.

### Quality-of-Life Determinants

Table 3 shows the total SF-36 score compared according to the presence or absence of a large set of patient characteristics. A significantly lower SF-36 score (i.e., generally poorer QoL) was found in patients older than 64 years, those with increased BNP, residual motoric impairment, residual speech impairment, poor functional status at discharge from stroke hospitalization, and in patients with symptoms of anxiety or depression (compared to subjects without these single characteristics). Moreover, males showed higher SF-36 scores than females.

Using multiple linear stepwise regression, SF-36 score as continuous variable independently inversely correlate with age, BNP, HADS score for anxiety and depression, and with modified Rankin score at discharge from hospitalization



**Table 1** Baseline characteristics of study sample [mean (standard deviation) or proportion]

<i>n</i>	341
Median time (interquart. range) to interview <sup>a</sup> [years]	1.64 (1.00–2.44)
Age [years]	69.0 (9.1)
Male gender [%]	58.9
Current smoking [%]	15.8
Body mass index [kg/m <sup>2</sup> ]	29.1 (5.0)
Waist circumference [cm]	100.2 (12.8)
Systolic BP [mmHg]	137.5 (19.3)
Diastolic BP [mmHg]	80.1 (10.4)
Treatment with antihypertensives	88.3
Treatment with ACEIs or ARBs [%]	68.9
Brain natriuretic peptide [ng/L]	71.1 (118.5)
Atrial fibrillation <sup>b</sup> [%]	19.1
Treatment with warfarin [%]	17.6
Total cholesterol [mmol/L]	5.11 (1.11)
HDL cholesterol [mmol/L]	1.39 (0.39)
LDL cholesterol [mmol/L]	3.08 (0.96)
Triglycerides [mmol/L]	1.58 (0.80)
Treatment with statins [%]	52.2
Fasting glycemia [mmol/L]	6.81 (2.60)
Hemoglobin A1c [mmol/mol]	45.1 (12.1)
Treatment with antidiabetics [%]	22.3
Residual motoric deficit <sup>b</sup> [%]	25.0
Residual speech impairment <sup>b</sup> [%]	5.6
Modified Rankin score <sup>c</sup>	1.9 (1.23)
Barthel ADL Index <sup>b</sup> :	
>95	86.2
65–95	11.7
<65	2.1

BP blood pressure, HDL high-density lipoprotein, LDL low-density lipoprotein, ACEi angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB angiotensin II receptor blocker, HADS Hospital Anxiety Depression Scale, SF-36 36-Item Short-Form Health Survey Quality of Life, ADL activities of daily living

<sup>a</sup> Time between admission for stroke and interview

<sup>b</sup> At the time of interview

<sup>c</sup> At discharge from stroke hospitalization

(Table 4, model A). In addition, SF-36 score was inversely associated with residual motoric impairment as categorized independent variable.

In stepwise multiple logistic regression analysis (Table 4, model B), we identified the following covariates as significant positive independent determinants of impaired QoL (dichotomized as a SF-36 score ≤40): raised blood pressure, BNP ≥100 ng/mL, residual motoric impairment at interview, and poor functional status at discharge. The highest predictive power was found for anxiety and depression symptoms (defined as a

**Table 2** Descriptive data of quality of life and psychological well-being assessment by SF-36 and HADS questionnaires

	Mean (standard deviation)	Median (interquartile range)
SF-36 questionnaire scores:		
Physical functioning	64.7 (28.0)	70 (45–90)
Role limitation by physical problems	51.9 (40.6)	50 (0–100)
Bodily pain	72.6 (27.6)	74 (51–100)
General health	50.7 (21.1)	50 (35–67)
Vitality	58.5 (21.6)	60 (45–75)
Social functioning	74.0 (25.9)	75 (62.5–100)
Role limitation by emotional problems	57.1 (40.0)	66.7 (33.3–100)
Mental health	71.4 (19.6)	76 (60–88)
Physical component summary score	59.7 (22.3)	59.3 (41.4–79.8)
Mental component summary score	62.3 (20.7)	64 (46.8–79.8)
Total SF-36 score	62.6 (21.6)	62.1 (45.3–81.5)
Hospital Anxiety and Depression Score:		
Anxiety score	4.7 (3.7)	4 (2–7)
Depression score	5.9 (4.0)	6 (2–9)

corresponding HADS score ≥11). However, similar results were obtained when anxiety or depression were dichotomized by HADS score ≥8, with the respective odd ratios (95 % CI) for anxiety and depression of 4.64 (2.13–10.13) and 10.99 (4.91–24.57)—not in table section.

### Mortality Follow-Up Analysis

During a median follow-up of 1959 days (5.4 years), 97 patients deceased (28.5 %) with 75 of these fatal events considered cardiovascular. Of this number, only nine patients died from recurrent ischemic stroke, while two from intracerebral hemorrhage. The corresponding 5-year all-cause and cardiovascular mortality rates were 25.8 and 19.9 %, respectively. Figure 1 shows the Kaplan–Meier survival curves. Impaired QoL (total SF-36 score ≤40) was associated with significantly decreased survival.

We further analyzed the all-cause 5-year mortality predictors using a multivariable adjusted Cox model (Table 5). Model A includes conventional risk factors and treatments (as potential covariates) plus the categorized SF-36 score, with increased BNP (≥100 ng/mL) added only to model B. After adjustment for covariates, patients with SF-36 scores ≤40 had more than twofold higher risk of 5-year all-cause or cardiovascular mortality even if adjusted for increased BNP (as strongest

**Table 3** Unifactorial association between QoL (total SF-36 score) and risk profile, treatments, and patient characteristics

Factor	Prevalence of factor [%]	Mean total SF score ( $\pm$ SD) for factor present	Mean total SF score ( $\pm$ SD) for factor absent	<i>p</i> Value
Age $\geq$ 65 years	70.0	60.9 (21.5)	66.2 (21.8)	0.036
Male gender	58.8	66.0 (21.2)	57.8 (21.2)	<0.001
Current smoking	16.0	61.7 (22.8)	62.9 (21.4)	0.837
Body mass index $\geq$ 30 kg/m <sup>b</sup>	38.8	63.3 (21.2)	62.3 (21.8)	0.705
Increased waist circumference <sup>a</sup>	61.0	61.2 (21.3)	65.2 (21.8)	0.093
Raised blood pressure <sup>b</sup>	46.2	64.2 (22.0)	61.2 (21.2)	0.229
LDL cholesterol $\geq$ 2.5 mmol/L	67.6	62.7 (21.2)	62.2 (22.4)	0.872
Inadequate glycemic control <sup>c</sup>	33.7	63.7 (20.6)	62.5 (21.9)	0.613
Treatment with ACEIs or ARBs	68.9	62.7 (20.9)	62.5 (22.9)	0.997
Treatment with statins	52.2	63.3 (20.8)	61.9 (22.3)	0.631
Brain natriuretic peptide >100 ng/mL	19.1	55.3 (21.5)	64.4 (21.2)	0.005
Atrial fibrillation	19.1	56.0 (21.2)	63.3 (21.3)	0.086
Residual motoric impairment	25.0	49.4 (19.1)	66.8 (20.6)	<0.001
Residual speech impairment	5.6	54.8 (21.5)	61.2 (21.5)	0.017
Poor functional status at discharge <sup>d</sup>	22.3	45.8 (20.8)	64.7 $\pm$ 20.72	<0.001
Anxiety symptoms <sup>e</sup>	7.8	39.9 (15.8)	64.6 $\pm$ 20.85	<0.001
Depression symptoms <sup>e</sup>	12.3	40.6 (20.1)	65.8 $\pm$ 19.84	<0.001

*p* Value by Mann–Whitney *U* test

<sup>a</sup>  $\geq$ 102 cm in males and  $\geq$ 88 cm in females

<sup>b</sup> Systolic BP  $\geq$ 140 and/or diastolic BP  $\geq$ 90 mmHg

<sup>c</sup> Fasting glucose  $\geq$ 7 mmol/L and/or HbA1c  $\geq$ 48 mmol/mol

<sup>d</sup> Modified Rankin score at discharge from index (stroke) hospitalization  $\geq$ 4

<sup>e</sup> HADS score for anxiety or depression  $\geq$ 11

mortality predictor) in model B. Model B was performed also with physical component summary score of SF-36 questionnaire with nearly similar results [all-cause and cardiovascular mortality HRRs for physical component summary score  $\leq$ 40 were 1.79 (95 % CI 1.10–2.94) and 1.98 (95 % CI 1.13–3.45), respectively—*not in table section*], while mental component summary score predicted significantly only all-cause mortality [all-cause and cardiovascular mortality HRRs for mental component summary score  $\leq$ 40 were 1.77 (95 % CI 1.02–3.06) and 1.67 (95 % CI 0.89–3.15), respectively—*not in table section*].

Table 6 shows predictive power of other major covariates of QoL (in regression model, similar model B of Table 5) on all-cause and cardiovascular mortality. Only residual motoric impairment independently increased all-cause mortality risk if adjusted for SF-36  $\leq$ 40 and other confounders. Moreover, SF-36  $\leq$ 40 maintained its predictive power even if all four additional major covariates of QoL (i.e., residual motoric impairment, poor functional status at discharge, and HADS score for anxiety or depression  $\geq$ 11) were included into one regression model [all-cause and cardiovascular mortality HRRs for SF-36 score  $\leq$ 40 were 2.03 (95 % CI 1.11–3.71) and 2.31 (95 % CI 1.19–4.50), respectively—*not in table section*].

## Discussion

The key finding in our study is that impaired QoL categorized as a decreased SF-36 score ( $\leq$ 40) may serve as a mortality surrogate independent of the conventional risk profile in stable patients after their first-ever (predominantly mild to moderate) ischemic stroke. Therefore, a decreased SF-36 score may potentially serve as a simple indicator of additive mortality risk in secondary prevention. Although the SF-36 score is derived from only subjective and non-specific symptoms, it may help to improve the risk stratification in secondary prevention of vascular disease parallel to conventional tools (disease-specific symptoms, control of risk factors, etc.). To our knowledge, this is the first study using the SF-36 score as an independent prognostic factor in the setting of chronic cardiovascular patients, but equivalent results were reported in patients admitted to intensive care units. A recent prospective study by Bukan and colleagues [15] found, in 318 patients admitted to an intensive care unit, that pre-admission QoL, assessed by the SF-36, acts as a significant independent predictor of in-hospital, 30-, and 90-day mortality. Similar results in the same settings were reported by Hofhuis et al. [16] and Welsh et al. [17]. We also tested the fitness of other quantitative determinants of QoL (such as motoric deficit, initially poor functional

**Table 4** Adjusted multivariate association between QoL (total SF-36 score) as a dependent variable and risk profile, treatments, and patient characteristics as its covariates

Model A (continuous) <sup>a</sup> :		
Age	-0.230 (0.095)	0.016
Brain natriuretic peptide	-0.026 (0.008)	0.002
Residual motoric impairment	-6.405 (2.242)	0.005
Modified Rankin score at discharge	-2.741 (0.765)	<0.0001
HADS score for anxiety symptoms	-2.297 (0.250)	<0.0001
HADS score for depression symptoms	-1.829 (0.250)	<0.0001
const.	109.35 (6.586)	<0.0001
Model B (categorized) <sup>b</sup> :		
Raised blood pressure	2.46 (1.10–5.49)	0.028
Treatment with ACEis or ARBs	0.47 (0.21–1.05)	0.065
Brain natriuretic peptide >100 ng/mL	2.89 (1.22–6.82)	0.016
Residual motoric impairment	3.58 (1.57–8.16)	0.002
Poor functional status at discharge	3.29 (1.26–8.58)	0.015
HADS score for anxiety symptoms ≥11	17.35 (5.02–59.90)	<0.0001
HADS score for depression symptoms ≥11	11.82 (4.71–29.65)	<0.0001

<sup>a</sup> Multiple stepwise linear regression, total SF-36 as dependent continuous variable, beta coefficients (standard error of beta), and *p* values are depicted; the following variables were initially included in the full model in addition: age ≥65 years, male gender, current smoking, body mass index, waist circumference, mean arterial pressure, LDL, hemoglobin A1c, treatment with ACEis or ARBs, treatment with statins, treatment with antidiabetics, treatment with warfarin, atrial fibrillation, and residual speech impairment

<sup>b</sup> Multiple stepwise logistic regression, total SF-36 score ≤40 as dependent variable, odds ratio (95 % confidence intervals), and *p* values are depicted; the following variables were initially included in the full model in addition: age ≥65 years, male gender, current smoking, body mass index ≥30 kg/m<sup>2</sup>, increased waist circumference, treatment with any antihypertensives, LDL ≥2.5 mmol/L, treatment with statins, inadequate glycemic control, treatment with antidiabetics, treatment with warfarin, atrial fibrillation, and residual speech impairment

outcomes of stroke, and presence of symptoms of anxiety or depression), but these variables did not substantially improved the additive mortality prediction over SF-36 score.

In contrast, therapeutic control of conventional risk factors (with the exception of glucose metabolism) generally did not influence mortality risk. In our sample, the best predictive power in terms of all-cause and cardiovascular mortality prediction was associated with elevated BNP concentration. Patients with BNP >100 ng/mL showed about fourfold higher risk of all-cause or cardiovascular-related death. Indeed, the majority of those with elevated BNP were not recognized as heart failure patients (only less than 3 % were treated with loop diuretics, had known left ventricular dysfunction, or report symptoms of heart failure greater than NYHA I), i.e., most of the elevated BNP cases were subclinical. Natriuretic peptides (BNP or N-terminal-proBNP) are not only well clinically established biomarkers of heart failure but, also, powerful predictors of cardiovascular mortality and morbidity. The prognostic importance of natriuretic peptides is evident in various clinical settings, in patients with severe [18] or stable chronic [19] heart failure, acute coronary syndrome [20], or stable coronary heart disease [21] as well as in the general population [22]. The predictive potential of natriuretic peptides is also evident in the setting of stroke patients. A recent study by Nigro and colleagues [23] reported that in a sample

of 441 patients, elevated BNP independently predicted all-cause mortality as early as 90 days post-stroke and, also, after 1 year of follow-up. BNP also predicts in-hospital mortality in acute stroke [24], functional outcomes at 3 or 6 months post-stroke (using the modified Rankin Scale) [25, 26]. However, all these results are based on acute concentrations, because, in these studies, BNP was generally collected upon admission. In the present study, we found that increased BNP concentration maintains its prognostic importance also in rather stable post-stroke patients, i.e., when collected 6–36 months post-stroke (median, 1.6 years).

To our knowledge, our study is also the first to report the independent association of mild elevation of BNP and QoL in the setting of stable post-stroke patients. Anticipated strong factors of QoL in post-stroke patients such as residual motoric impairment or an initially poor outcome of stroke (quantified by mRS at discharge) indicated impaired QoL (objectivized by the SF-36 score) in nearly similar extent as increased BNP.

In our sample, psychosocial factors were identified as the most powerful covariates of QoL. In fact, the presence of anxiety symptoms increased the risk of impaired QoL more than 15 times, while the presence of depression symptoms more than 12 times. It is well evident that post-stroke depression (PSD) represents a major medical problem in stroke patients. The prevalence of PSD was reported to be between 10

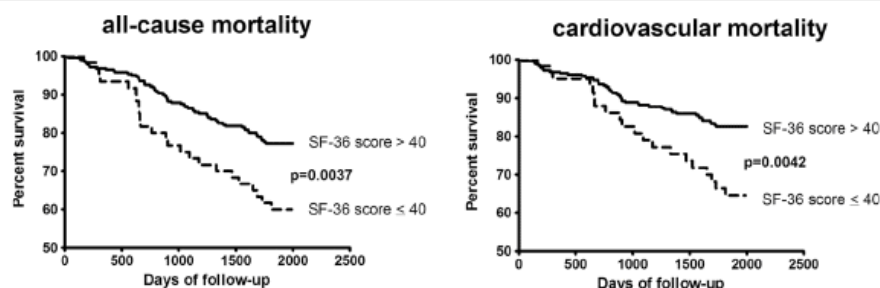


Fig. 1 Kaplan–Meier survival curves for all-cause and cardiovascular mortality by the SF-36 score (*p* value by the Mantel–Cox test)

and 65 % depending on the stroke phase [7]. Stroke was also identified as a significant risk factor for suicide, particularly in young adults and women [27]. PSD is more frequent in the acute phase of stroke with the risk peaking in the first 3–6 months and declining during the chronic phase [28]. In the

present study, symptoms of depression were found in only 12.3 % of subjects as a result of the strict criterion as the cutoff (HADS score  $\geq 11$ ). When using less strict criteria  $\geq 8$ , depression symptom prevalence rose in our sample up to 33.4 %, while the risk of impaired QoL decreased only marginally

Table 5 5-Year mortality predictors in models excluding or including BNP (Cox proportional hazard model)

	Model A (excluding BNP)		Model B (including BNP)	
	Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i> Value	Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i> Value
All-cause mortality:				
Age $\geq 65$ years	3.27 (1.73–6.16)	<0.0001	2.79 (1.46–5.35)	0.002
Male gender	1.39 (0.83–2.23)	0.180	1.59 (0.97–2.59)	0.065
Current smoking	1.21 (0.64–2.89)	0.560	1.45 (0.76–2.77)	0.264
Body mass index $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	0.73 (0.45–1.20)	0.211	0.82 (0.50–1.35)	0.439
Raised blood pressure	0.77 (0.48–1.21)	0.255	0.86 (0.54–1.39)	0.549
LDL $\geq 2.5$ mmol/L	0.72 (0.43–1.20)	0.206	0.69 (0.41–1.16)	0.160
Inadequate glycemic control	1.92 (1.20–3.07)	0.006	1.80 (1.12–2.88)	0.015
Atrial fibrillation	2.14 (1.15–3.97)	0.016	1.81 (0.99–3.23)	0.055
Treatment with ACEi or ARBs	1.02 (0.62–1.66)	0.950	0.80 (0.49–1.33)	0.397
Treatment with statins	0.88 (0.54–1.43)	0.596	0.88 (0.53–1.42)	0.588
Treatment with warfarin	0.79 (0.35–1.78)	0.562	0.53 (0.24–1.20)	0.129
Brain natriuretic peptide >100 ng/mL	–	–	3.34 (1.98–5.65)	<0.0001
Total SF-36 score $\leq 40$	2.31 (1.41–3.77)	0.001	2.01 (1.21–3.32)	0.007
Cardiovascular mortality:				
Age $\geq 65$ years	2.76 (1.37–5.56)	0.004	2.29 (1.12–4.70)	0.024
Male gender	1.38 (0.80–2.39)	0.247	1.59 (0.90–2.81)	0.107
Current smoking	0.93 (0.43–2.01)	0.846	1.16 (0.53–2.54)	0.705
Body mass index $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	0.56 (0.31–1.01)	0.053	0.72 (0.40–1.31)	0.159
Raised blood pressure	0.83 (0.49–1.40)	0.485	0.96 (0.55–1.66)	0.875
LDL $\geq 2.5$ mmol/L	0.75 (0.42–1.35)	0.337	0.72 (0.40–1.26)	0.281
Inadequate glycemic control	1.92 (1.12–3.28)	0.017	1.78 (1.03–3.06)	0.037
Atrial fibrillation	2.57 (1.31–5.07)	0.006	2.08 (1.06–4.08)	0.033
Treatment with ACEi or ARBs	0.95 (0.54–2.65)	0.846	0.71 (0.40–1.26)	0.246
Treatment with statins	1.05 (0.51–1.84)	0.855	1.05 (0.59–1.85)	0.877
Treatment with warfarin	0.63 (0.25–1.63)	0.344	0.43 (0.17–1.11)	0.081
Brain natriuretic peptide >100 ng/mL	–	–	4.78 (2.55–8.93)	<0.0001
Total SF-36 score $\leq 40$	2.73 (1.57–4.73)	<0.0001	2.32 (1.32–4.09)	0.003



**Table 6** Fully adjusted predictive power of other major QoL covariates on 5-year mortality in models excluding or including SF-36 score (Cox proportional hazard model)

	Model A (excluding SF-36 score ≤40)		Model B (including SF-36 score ≤40)	
	Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i> Value	Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i> Value
All-cause mortality:				
Residual motoric impairment	2.56 (1.57–4.18)	<0.0001	1.90 (1.09–3.30)	0.021
Poor functional status at discharge	1.81 (0.95–3.46)	0.072	1.48 (0.73–3.01)	0.280
HADS score for anxiety ≥11	0.54 (0.19–1.52)	0.244	0.32 (0.11–1.03)	0.072
HADS score for depression ≥11	1.32 (0.72–2.42)	0.368	1.02 (0.52–2.00)	0.958
Cardiovascular mortality:				
Residual motoric impairment	2.65 (1.51–4.63)	0.004	1.88 (0.99–3.55)	0.051
Poor functional status at discharge	2.57 (1.28–5.17)	0.008	2.15 (0.99–4.65)	0.052
HADS score for anxiety ≥11	0.71 (0.25–2.05)	0.533	0.42 (0.13–1.31)	0.133
HADS score for depression ≥11	1.34 (0.68–2.66)	0.399	1.01 (0.47–2.15)	0.987

Each of four factors depicted was included into own model, along with the following covariates: age ≥65 years, male gender, current smoking, body mass index ≥30 kg/m<sup>2</sup>, raised blood pressure, LDL ≥2.5 mmol/L, inadequate glycemic control, atrial fibrillation, treatment with ACEi or ARBs, treatment with statins, treatment with warfarin and brain natriuretic peptide >100 ng/mL plus SF-36 score ≤40 in model B

[odds ratio (95 % CI) 10.99 (4.91–24.57)]. Post-stroke anxiety (PSA) has to date been given much less attention than PSD, but it seems to be a longer time consequence of stroke and more typical for chronic phases. A study reported that PSA developed in about 24 % of patients 6 months after the stroke event [29]. Indeed, HADS questionnaire is not an appropriate instrument to make a formal diagnosis of anxiety or depression but more-than-less only screening tool for anxious/depressive mood disorders.

Our study has several limitations. First, the information about the cause of death is primary based on ICD-10 codes declared in death certificates and were adjudicated using only available medical documentation. As several patients died at home, we were not able to ascertain every death cause. Therefore, the cardiovascular mortality rate (but not the all-cause mortality) may be biased (overestimated). Further, we did not have full information on non-fatal vascular events during follow-up. Specifically, the incidence of recurrent stroke may be interesting but is currently unavailable for technical reasons. Presence of aphasia or cognitive impairment as consequence of stroke might also potentially influence the reliability of SF-36 or HADS questionnaires (despite that real prevalence of these disorders was rather low in our sample). Several data were not a part of examination protocol, being only extracted from hospitalization records (namely modified Rankin score), and therefore, their reliability can be also potentially influenced. Inherent limitation of the statistical methods employed is that complex relationships between multiple variables may potentially mask an interaction that appears to be independent but could still be related to some other factor (or multiple factors).

Our series also consisted of relatively less-affected post-stroke patients. The most complicated patients died before interview (about 46 %), and we can only speculate that the

majority of living non-responders did not attend the interview because of their very poor general health condition. On the other hand, the fact that our series included less-affected patients with a still existing potential for secondary prevention should strengthen the practical utility of our results.

**Conclusions**

In our sample of well-stable patients at least 6 months after their first-ever ischemic stroke, we have confirmed the presence of anxiety and depression as the most important predictors of QoL and well-being. However, our study is the first to demonstrate QoL relation to only subclinically increased BNP. Indeed, in the setting of stable, only mildly or moderately affected, post-stroke patients' impaired QoL (quantified as total SF-36 score) represents an independent surrogate of mortality risk.

**Acknowledgments** We would like to acknowledge the hard work of all investigators in the Czech Republic who participated in the EUROASPIRE III stroke survey. Several data were extracted from hospitalization records- the authors are grateful to medical staff of Department of Neurology, 1st and 2nd Department of Internal Medicine, University Hospital Pilsen and Department of Neurology, Thomayer Hospital, Prague providing medical care during hospitalization for index event.

**Sponsorship** The present study was supported by the Internal Grant Agency of Ministry of Health (grant NT12102) and by the Charles University Research Fund (project P36).

**Conflicts of Interests** None.

**Compliance with Ethical Standards** All procedures performed in the study were in accordance with the Good Clinical Practice principles and ethical standards by 1964 Helsinki Declaration and its later amendments. Local Ethical Committee of the University Hospital in Pilsen approved

the study protocol. Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The data were stored and evaluated under the provisions of the Czech Data Protection Act. The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6–245.
- Kjellström T, Norving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:231–41.
- Adams Jr HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655–711.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–236.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention on clinical practice. Third joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601–10.
- Carod-Artal FJ. Determining quality of life in stroke survivors. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12:199–211.
- De Ryck A, Brouns R, Franssen E, Geurden M, Van Gestel G, Wilssens I, et al. A prospective study on the prevalence and risk factors of poststroke depression. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2013;3:1–13.
- Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, Dittrich R, Reiner Z, Cifkova R, et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Aug 19. [Epub ahead of print]
- The World Health Organization. The WHO Steps Manual. The WHO stepwise approach to the stroke surveillance. Geneva, Switzerland. 2006, available at: <http://www.who.int/chp/steps/Manual.pdf>
- Bruno A, Shah N, Lin C, Close B, Hess DC, Davis K, et al. Improving modified Rankin Scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke*. 2010;41:1048–50.
- Gresham GE, Phillips TF, Labi ML. ADL status in stroke: relative merits of three standard indexes. *Arch Phys Med Rehabil*. 1980;61:355–8.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–70.
- Ware Jr JE, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. Lincoln RI: QualityMetric Inc; 2002.
- Brenden CK, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, Nowak R, Green G, et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study. *Am Heart J*. 2006;151:1006–11.
- Bukan RI, Möller AM, Henning MA, Mortensen KB, Klausen TW, Waldau T. Preadmission quality of life can predict mortality in intensive care unit—a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2014;29:942–7.
- Hofhuis JG, Spronk PE, van Stel HF, Schrijvers AJ, Bakker J. Quality of life before intensive care unit admission is a predictor of survival. *Crit Care*. 2007;11:78–9.
- Welsh CH, Thompson KRN, Long-Krug S. Evaluation of patient-perceived health status using the Medical Outcomes Survey Short-Form 36 in an intensive care unit population. *Crit Care Med*. 1999;27:1466–71.
- Gardner RS, Ozalp F, Munday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24:1735–43.
- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, et al. Australia-New Zealand Heart Failure Group. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1781–7.
- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1014–21.
- Mayer Jr O, Šimon J, Plášková M, Cífková R, Trefil L. N-terminal pro B-type natriuretic peptide as prognostic marker for mortality in coronary patients without clinically manifest heart failure. *Eur J Epidemiol*. 2009;24:363–8.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655–63.
- Nigro N, Wildi K, Mueller C, Schuetz P, Mueller B, Fluri F, et al. BNP but not s-cTnI is associated with cardioembolic aetiology and predicts short and long term prognosis after cerebrovascular events. *PLoS One*. 2014;9:e102704.
- Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y, Aoki J, Sakai K, Kobayashi K. Plasma brain natriuretic peptide predicts death during hospitalization in acute ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients with atrial fibrillation. *Eur Neurol*. 2011;18:165–9.
- Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, Lowe G, Rumley A, Sattar N, et al. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43:86–91.
- Rost NS, Biffi A, Cloonan L, Chorba J, Kelly P, Greer D, et al. Brain natriuretic peptide predicts functional outcome in ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43:441–5.
- Pompili M, Venturini P, Campi S, Serretti ME, Montebovi F, Lamis DA, et al. Do stroke patients have an increased risk of developing suicidal ideation or dying by suicide? An overview of the current literature. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:711–21.
- Vuletić V, Sapina L, Lozert M, Lezaić Z, Morović S. Anxiety and depressive symptoms in acute ischemic stroke. *Acta Clin Croat*. 2012;51:243–6.
- Campbell Burton CA, Murray J, Holmes J, Astin F, Greenwood D, Knapp P. Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2013;8:545–59.



## Original Research

## A comparison of secondary prevention practice in poststroke and coronary heart disease patients



J. Vaněk <sup>a,1</sup>, O. Mayer Jr. <sup>a,b,\*</sup>, J. Seidlerová <sup>a,b</sup>, J. Bruthans <sup>c</sup>,  
L. Kielbergerová <sup>d</sup>, P. Wohlfahrt <sup>c,e</sup>, A. Krajčovicová <sup>c</sup>, J. Filipovský <sup>a,b</sup>,  
R. Cífková <sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> 2nd Department of Internal Medicine, Medical Faculty of Charles University and University Hospital, Pilsen, Czech Republic

<sup>b</sup> Biomedical Center, Medical Faculty of Charles University, Pilsen, Czech Republic

<sup>c</sup> Centre for Cardiovascular Prevention of the First Faculty of Medicine, Charles University and Thomayer's Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>d</sup> Department of Neurosurgery and Department of Neurology, University Hospital, Pilsen; Czech Republic

<sup>e</sup> International Clinical Research Centre, St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 20 May 2015

Received in revised form

25 January 2016

Accepted 9 February 2016

Available online 17 March 2016

## Keywords:

Ischemic stroke

Coronary heart disease

Secondary prevention

EUROASPIRE

ESH stroke survey

## ABSTRACT

**Objectives:** It is evident that patients with atherosclerotic vascular disease (AVD) benefit from appropriate secondary prevention. In clinical reality, the secondary prevention in AVD patients other than those with coronary heart disease (CHD) is often overlooked. Therefore, we compared the adherence to secondary prevention principles between poststroke and CHD patients.

**Study design:** Descriptive (cross-sectional) study with prospective mortality follow-up.

**Methods:** We examined 1729 chronic patients with AVD (mean age 65.9 (±SD 9.6) years), 964 with CHD, and 765 poststroke (pooled data of Czech samples of EUROASPIRE III, IV, and the ESH stroke survey). The interview was performed 6–36 months after the coronary event/revascularization or the first ischemic stroke, while the mortality follow-up 5 years after this interview.

**Results:** Poststroke patients had a significantly higher risk of persistent smoking, blood pressure  $\geq 140/90$  mmHg and LDL  $\geq 2.5$  mmol/L than CHD patients [odds ratios adjusted for age, gender and survey were 1.63 (95% CI: 1.13–2.33), 1.38 (95% CI: 1.13–1.69) and 2.26 (95% CI: 1.84–2.78), respectively]. In contrast, poststroke patients showed a lower risk of inappropriate glucose control and hypertriglyceridemia [0.66 (95% CI: 0.54–0.82) and 0.74 (95% CI: 0.61–0.91), respectively]. The prescription rates of antiplatelets/anticoagulants, antihypertensives and statins were also significantly lower in poststroke than in CHD patients (89.4 vs 93.7, 85.9 vs 97.5, and 57.7 vs 89.8, respectively).

Mortality analysis was performed in a subsample of 815 subjects interviewed in 2006/07. The 5-year all-cause mortality rates were 25.8% and 13.3% in poststroke and coronary

\* Corresponding author. University Hospital, 2nd Dept. of Internal Medicine, 13 E. Beneše St., 320 00, Plzeň, Czech Republic. Tel.: +420 377402797; fax: +420 377402929.

E-mail address: [mayero@fnplzen.cz](mailto:mayero@fnplzen.cz) (O. Mayer).

<sup>1</sup> These authors are joint first authors.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2016.02.003>

0033-3506/© 2016 The Royal Society for Public Health. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

patients, respectively ( $P = 0.0023$ ); the hazard ratio for stroke adjusted for major risk factors was 1.85 (95% CI: 1.31–2.63).

**Conclusions:** Compared to CHD patients, poststroke patients are strongly handicapped in terms of poor adherence to secondary prevention target, prescription of basic pharmacotherapies and mortality risk.

© 2016 The Royal Society for Public Health. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

The ultimate goal of treatment of patients with atherosclerotic vascular disease (AVD) is to reduce the case fatality, to reduce risk of recurrent cardiovascular event, to extend life-time, and to improve life quality. Management of patients with coronary heart disease (CHD) was defined extensively by the series of Joint European Societies' Guidelines since 1994.<sup>1–5</sup> Since the third revision of these Guidelines,<sup>3</sup> also patients with AVD in non-coronary localisations (including those after ischemic stroke) have been included in the group with highest priority for prevention. To implement secondary prevention measures in poststroke patients in clinical practice, we should adopt similar principles as those applicable to CHD patients, i.e. strictly defined treatment targets for major cardiovascular risk factors, several 'mandatory' pharmacotherapies, and necessary lifestyle changes.

To describe clinical reality in secondary prevention of CHD with respect to adherence to these guidelines, the EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events) survey was conducted in 1995/96 (EUROASPIRE I),<sup>6</sup> to be subsequently repeated in 1999/2000, 2006/7 and in 2012/13 (i.e. EUROASPIRE II–IV, respectively).<sup>7–9</sup> Data from these surveys demonstrated a high prevalence of inadequately controlled modifiable risk factors and insufficient prescription of basic pharmacotherapies in the secondary prevention of CHD across all European countries included.

Comparable data regarding patients with cerebrovascular disease were virtually non-existent until the stroke-specific module was developed as a voluntary add-on to the EUROASPIRE III survey. The objective of this module was to identify the prevalence of CVD risk factors, lifestyle habits, and medication use among patients after their first ischemic stroke in order to describe the current status of clinical practice against the Third European Guidelines principles. This survey was performed in four European countries (five EUROASPIRE project centres) in 2007,<sup>30</sup> including the Czech Republic.<sup>11</sup> The Stroke Specific Module of the EUROASPIRE III study highlighted the need for structured disease management and targeted secondary prevention strategies. A second survey in patients with cerebrovascular disease (ESH Stroke Survey) was started in 2012 (and currently analyzed) under the nearly similar protocol<sup>12</sup> and in the same Czech centres as the EUROASPIRE III survey in 2007.

The aim of the present analysis is to demonstrate the differences in clinical practice in secondary prevention between poststroke and CHD patients and the corresponding mortality

outcomes using data from EUROASPIRE III, IV and ESH stroke survey from 2006/07 and 2012–14.

## Methods

### Study population

The study population consists of Czech patients examined in the framework of well-defined surveys in patients with CHD or in patients after their first ischemic stroke. Patients with CHD represent pooled Czech samples of the EUROASPIRE III (2006/07) and IV (2013/14) surveys, while poststroke patients represent pooled Czech samples of the EUROASPIRE III-stroke survey (2006/07) and ESH stroke survey (2012/13); the selection and standard protocol of examination (nearly similar for all four surveys) have been described in detail elsewhere.<sup>8–12</sup> All four surveys were conducted in two centers in the Czech Republic: the University Hospital Pilsen and the Centre for Cardiovascular Prevention of Thomayer Hospital in Prague.

CHD patients<sup>9</sup> aged  $\leq 80$  years hospitalized for any of the following discharge diagnosis were retrospectively identified from hospital records: first coronary artery bypass graft (CABG), first percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), and acute myocardial infarction or ischemia. Recruitment of patients started with the most recent hospital record and proceeded backwards until the required sample of 600 subjects was achieved. The interview of patients was performed 6–36 months after the index event (coronary event or revascularization).

The poststroke patients were selected in the same manner.<sup>11,12</sup> A sample of at least 500 (at least 700 in the second survey) consecutive patients aged  $\leq 80$  years hospitalized for their first ischemic stroke was selected and the responders were interviewed.

### Clinical examinations and biochemical measurements

Information on personal and demographic characteristics, personal and family history of CHD, lifestyle and self-reported pharmacotherapy were obtained at the interview. The following clinical examinations were performed: height and weight were measured in light indoor clothes without shoes using SECA 220 scales and measuring sticks (SECA GmbH & Co, Hamburg, Germany). Waist circumference was measured using a steel tape measure. Blood pressure (BP) was measured in the sitting position after at least 5 min rest on the right arm using a standard mercury sphygmomanometer and appropriate cuff. Generally, blood pressure value reported in this



paper represents the average of two readings taken 5 min apart. However, if the difference between two readings was more than 10 mmHg, additional readings were done (and the average calculated from last two values). Breath carbon monoxide was measured by a SMOKERLYSER device (model EC 50, Bedfont Scientific, Upchurch, UK) to verify the reported smoking habit.

Standard protocol for blood sampling and sample handling was followed. Venous blood samples were drawn after at least 12 h of overnight fasting. Centrifugation of blood samples was done at 3500 rpm for 10 min after at least 30 min in room temperature (to ensure that the blood had clotted), but no longer than 60 min. Immediately after centrifugation, the serum, plasma or erythrocytes were separated to aliquots and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Laboratory examinations included: estimation of serum total (TCHOL) and HDL (HDL) cholesterol using an ARCHITECT c800 analyzer (Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany) and commercial kits (DOT Diagnostics, Prague, Czech Republic); the same analyzer was used for measuring serum triglycerides (TG) and glucose (GLU), whereas HbA1c was estimated from erythrocytes by ionex liquid chromatography using an G7 analyzer (TOSOH, Shunan, Japan). All these examinations were done in the Department of Clinical Biochemistry and Hematology of University Hospital Pilsen. The laboratory has been accredited by Czech Accreditation Service and fulfills the requirements of the ISO standards, including routine quality control.

#### Data management

Two independent samples (data obtained at interviews) were compared in a non-paired manner (CHD patients vs post-stroke patients) in cross-sectional part of our analysis. To analyzed 5-year mortality, we ascertained the vital status of patients undergoing the interview in 2006/07 (i.e. EUROASPIRE III and EUROASPIRE III-stroke survey) using the National Mortality Registry of the Czech Institute for Medical Information and Statistics. We obtained exact date of death and in deceased subjects the reported cause of death. We used ICD-10 codes in death certificates to specify the cause of death. The mortality (censoring) data were available for all patients.

Conventional risk factors were dichotomized by usual target values according to the Third/Fourth Joint European Guidelines<sup>3,4</sup> (see relevant section of tables). A patient was labeled as a 'current smoker' if he/she self-reported it or had a carbon monoxide in breath value exceeding 10 ppm at the time of interview, while 'smoking persistence' means the proportion of current smokers to all those smoking at the time of index hospitalization (i.e. acute coronary syndrome, coronary revascularization or stroke).

Power calculation was done to estimate sample sizes necessary for demonstrating differences in prevalence (factor proportion) of 5%, 10% and 20% (based on a two-sided test with 80% power) - a sample size of 400 patients in each group was found enough to detect differences of at least 10%. Similarly, power calculation for prospective analysis revealed that our population of patients was sufficiently large to estimate the expected 5-year mortality rate with a 5% relative precision at the 95% confidence level.

For statistical analyses, we used STATISTICA 8 and STATA/SE 8 software. Statistical analysis was performed using standard methods, i.e. descriptive statistic, Mann-Whitney U test or  $\chi^2$  test and multiple logistic regression. Moreover, for the purpose of mortality analysis we used the Mantel-Cox log-rank test and the Cox proportional hazard model.

## Results

### Characteristics of participants

A total of 1729 patients, 765 patients after their first verified ischemic stroke and 964 with manifest CHD, with a mean age of 67.8 ( $\pm$ SD 9.9) and 64.3 ( $\pm$ SD 9.0) years, respectively, were compared in the present analysis. After exclusion patients who deceased between the index event and the survey, the overall response rates to interviews by inclusion diagnosis were 76.2% and 86.3%, respectively (for details see flow chart on Fig. 1). The baseline characteristics of interviewed subjects are shown in Table 1. Poststroke patients were significantly older and more frequently women, had higher systolic blood pressure, total, LDL and HDL cholesterol, while significantly smaller waist circumference, lower triglycerides, fasting glucose and HbA1c concentrations. Poststroke patients were significantly less frequently followed by the specialist (neurologist or cardiologist) than CHD patients. In CHD patients the proportion of coronary revascularization procedures (either PTCA or CABG) was 95.2%, while among poststroke patients the proportion of carotid revascularization (carotid endarterectomy or angioplasty; prior or after event) was only 5.2%. Out of 264 patients with atrial fibrillation, 94.2% of CHD and 62.5% of poststroke patients received anticoagulants (data not in Table).

### Basic pharmacotherapies and adherence to treatment targets

Poststroke patients were significantly less frequently treated with antiplatelets or anticoagulants, all antihypertensive and lipid-lowering drugs (namely with statins, Table 1).

Table 2 gives the prevalence of risk factors dichotomized according to the Third/Fourth Joint European Guidelines targets (i.e. showing non-adherence in percentage of patients exceeding the target value) and adjusted odds ratios for inadequately controlled risk factors in poststroke compared to CHD patients. Poststroke patients were more often persistent smokers, had larger waist circumference, inadequately controlled blood pressure, and hypercholesterolemia, while the prevalence of hypertriglyceridemia and inappropriate controlled glycaemia was less frequent compared to CHD patients.

Furthermore, we analyzed the risk of inadequately controlled risk factors in poststroke patients in subgroups of major covariates (i.e. age, gender and year of survey, Table 3). A significantly higher risk of raised blood pressure in poststroke patients (compared to CHD patients) was found in males, patients younger than 65 years and those interviewed in the second survey (2012–14). In contrast, control of hypercholesterolemia was poorer in poststroke patients than in

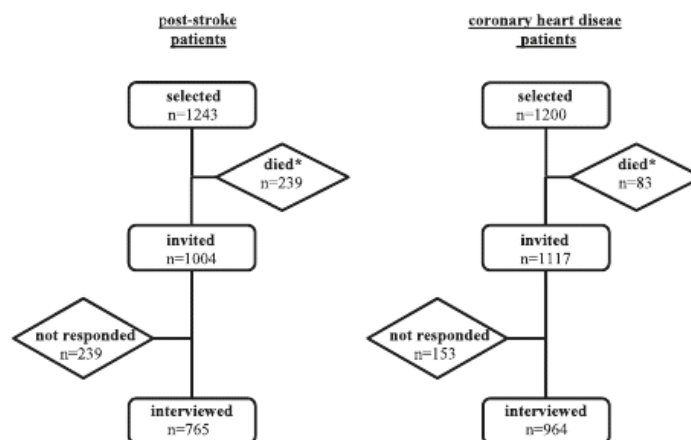


Fig. 1 – Flow chart of sample recruitment process. \*deceased between discharge from hospitalization for stroke or coronary heart disease manifestation and the time of study interview.

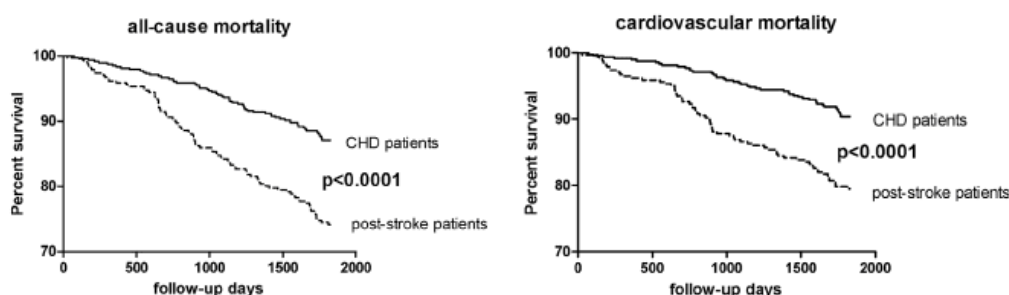


Fig. 2 – Kaplan–Meier survival curves for all-cause and cardiovascular mortality in stable poststroke and CHD patients (P value by Mantel–Cox test).

CHD patients, specifically in those older than 65 years and those interviewed in the first survey (2006/07).

#### Mortality follow-up analysis

Mortality analysis was performed in 815 subjects with a mean age of 65.3 ( $\pm$ SD 9.4) years (70.2% of patients were males) interviewed in the course of the first survey (2006/07) (see Fig. 2). During median follow-up of 2050 days (5.6 years), 168 patients deceased (20.6%), of which 126 (15.5%) of events were considered as cardiovascular. The corresponding 5-year all-cause mortality rates were 25.8% vs 13.3% in poststroke and CHD patients, respectively ( $P = 0.0023$  by the  $\chi^2$  test), while the 5-year cardiovascular mortality rates were 19.9% vs 9.7%, respectively ( $P = 0.013$ ). Significant differences in mortality rates were found already one year after interview [total mortality: 4.1% vs 1.6% in poststroke and CHD patients, respectively ( $P = 0.031$  by the  $\chi^2$  test); cardiovascular mortality: 3.8% vs 1.0%, respectively ( $P = 0.0069$ )].

Fig. 1 shows the Kaplan–Meier survival curves. Stroke as an inclusion diagnosis was associated with significantly poorer survival in terms of both – all-cause or cardiovascular mortality. Using a multivariate Cox model and after complex adjustment for dichotomized conventional risk factors (Table 4), stroke was associated with a significant 85% risk increase of all-cause mortality and 89% risk increase of cardiovascular mortality. Adding of the treatment with statins, antidiabetics and angiotensin-converting inhibitors or angiotensin II receptor blockers in the same regression model did not change these results (corresponding adjusted hazard ratios for stroke were 1.78 (95% CI: 1.24–2.55) and 1.83 (95% CI: 1.19–2.77) for all-cause and cardiovascular mortality, respectively).

#### Discussion

To our best knowledge, this study is the first to compare directly the adherence to treatment targets between post-stroke and CHD patients in secondary prevention. The key



**Table 1 – Baseline cross-sectional characteristics of samples of poststroke and CHD patients and reported pharmacotherapies at interview [mean (standard deviation) or factor proportion].**

	Pooled data	Poststroke patients	CHD patients	P
n	1729	765	964	–
age [years]	65.9 (9.6)	67.8 (9.9)	64.3	<0.0001
gender [% of males]	70.7	59.9	79.4	<0.0001 <sup>b</sup>
time to interview [years]	1.44 (0.77)	1.69 (0.91)	1.24 (0.56)	<0.0001
% of patients in 1st survey <sup>a</sup>	47.1	44.6	49.2	0.057 <sup>b</sup>
<b>Risk factors:</b>				
current smoking [%]	19.6	20.3	19.1	0.55 <sup>b</sup>
body mass index [kg/m <sup>2</sup> ]	29.4 (4.8)	29.3 (5.3)	29.4 (4.4)	0.12
waist circumference [cm]	101.7 (12.9)	99.4 (13.2)	103.5 (11.6)	<0.0001
systolic blood pressure [mmHg]	141.5 (20.8)	142.7 (21.9)	140.6 (19.9)	0.021
diastolic blood pressure [mmHg]	83.6 (11.5)	83.7 (11.8)	83.6 (11.4)	0.65
total cholesterol [mmol/L]	4.71 (1.20)	5.00 (1.17)	4.49 (1.18)	<0.0001
HDL cholesterol [mmol/L]	1.28 (0.34)	1.38 (0.38)	1.20 (0.29)	<0.0001
LDL cholesterol [mmol/L]	2.66 (0.95)	2.91 (1.00)	2.46 (0.87)	<0.0001
triglycerides [mmol/L]	1.74 (1.36)	1.59 (0.94)	1.89 (1.57)	<0.0001
fasting glucose [mmol/L]	6.96 (2.36)	6.69 (2.35)	7.17 (2.35)	<0.0001
HbA1c [mmol/mol]	44.1 (12.2)	43.9 (11.6)	44.2 (12.7)	0.53
<b>self-reported pharmacotherapy:</b>				
antiplatelets [%]	81.8	73.7	88.2	<0.0001 <sup>b</sup>
anticoagulants [%]	10.6	17.0	5.5	<0.0001 <sup>b</sup>
any antihypertensives [%]	92.4	85.9	97.5	<0.0001 <sup>b</sup>
thiazide diuretics or indapamide [%]	19.8	24.2	16.4	<0.0001 <sup>b</sup>
ACEi or ARB [%]	74.6	69.8	78.4	<0.0001 <sup>b</sup>
any hypolipidemics [%]	76.7	60.1	89.8	<0.0001 <sup>b</sup>
statins [%]	75.5	57.7	89.8	<0.0001 <sup>b</sup>
any antidiabetics [%]	23.5	21.4	25.2	0.066 <sup>b</sup>
<b>health care providing physician:</b>				
cardiologist or neurologist	61.4	40.3	78.1	<0.0001 <sup>c</sup>
other internal medicine specialist	7.4	12.9	3.0	
general practitioner only	31.2	46.8	18.9	

CHD, coronary heart disease; ACEi, angiotensin converting inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blockers.

<sup>a</sup> Interview realized in 2006/07.

<sup>b</sup> P value by Mann–Whitney U test for continuous or by  $\chi^2$  test for categorized variables.

<sup>c</sup> Proportion of subcategories by  $\chi^2$  test.

**Table 2 – Non-adherence to treatment-target values of conventional risk factors in coronary and poststroke patients.**

	Risk factor proportion [%]		OR (95% CIs) <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>
	Poststroke patients	Coronary patients		
smoking persistence <sup>c</sup>	63.2	51.8	1.63 (1.13–2.33)	0.008
body mass index $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	40.6	39.7	0.98 (0.78–1.20)	0.082
increased waist circumference <sup>d</sup>	71.4	62.9	1.25 (1.01–1.55)	0.042
raised blood pressure <sup>e</sup>	58.4	50.7	1.38 (1.13–1.69)	0.002
LDL cholesterol $\geq 2.5$ mmol/L	62.7	42.5	2.26 (1.84–2.78)	<0.0001
low HDL cholesterol <sup>f</sup>	51.2	33.8	1.55 (1.23–1.95)	<0.0001
Triglycerides $\geq 1.7$ mmol/L	30.2	42.1	0.66 (0.54–0.82)	<0.0001
inappropriate glycemic control <sup>g</sup>	35.6	40.8	0.74 (0.61–0.91)	<0.0001

OR, odds ratio; CI, confidence intervals.

<sup>a</sup> odds ratio of risk factor presence in poststroke patients (if in CHD patients equal to 1), adjusted for age, gender and year of survey (2006/07 versus 2012–14).

<sup>b</sup> P value adjusted for above mentioned factors.

<sup>c</sup> proportion of current smokers to all those smoking at time of index hospitalization for coronary event or stroke;  $\geq 102$  cm in males and  $\geq 88$  cm in females.

<sup>d</sup> waist circumference  $\geq 102$  cm in men or  $\geq 88$  cm in women.

<sup>e</sup> systolic blood pressure  $\geq 140$  and/or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg.

<sup>f</sup> HDL  $<1.0$  mmol/L in males or  $<1.2$  mmol/L in females.

<sup>g</sup> fasting glucose  $\geq 7$  mmol/L and/or HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol.



Table 3 – Odds ratios of non-adherence to treatment-target values of poststroke patients (versus CHD patients) in subgroups by major covariates.

	Persistent smoking <sup>a</sup>		Body mass index $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>		Raised blood pressure <sup>b</sup>		LDL $\geq 2.5$ mmol/L		Inappropriate glycaemic control <sup>c</sup>	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age										
<65 years	1.63 (1.03–2.57)		1.01 (0.74–1.37)		1.55 (1.13–2.11)		2.00 (1.45–2.75)		0.85 (0.61–1.17)	
$\geq 65$ years	1.76 (0.96–3.23)	0.62	1.23 (0.94–1.61)	0.07	1.19 (0.91–1.55)	0.004	2.73 (2.08–3.58)	0.002	0.77 (0.59–0.99)	0.036
Gender										
males	1.79 (1.17–2.75)		1.01 (0.79–1.29)		1.52 (1.20–1.94)		2.29 (1.79–2.93)		0.76 (0.59–0.97)	
females	1.30 (0.65–2.60)	0.89	0.92 (0.64–1.33)	<0.001	1.09 (0.75–1.59)	0.010	2.29 (1.57–3.34)	0.87	0.71 (0.49–1.03)	0.99
Year of survey										
2006/07	1.87 (1.03–3.41)		1.05 (0.77–1.44)		0.82 (0.60–1.11)		2.58 (1.88–3.55)		0.79 (0.58–1.08)	
2012–14	1.54 (0.97–2.44)	0.42	0.96 (0.74–1.26)	0.055	2.06 (1.56–2.70)	<0.001	2.12 (1.60–2.80)	0.001	0.75 (0.57–0.99)	0.037

Multiple logistic regression [odds ratio (95% confidence interval), if in CHD patients equal to 1].  
P values for interaction are in *italic* (significant if lower than 0.05).  
<sup>a</sup> Proportion of current smokers to all those smoking at time of index hospitalization for coronary event or stroke.  
<sup>b</sup> systolic blood pressure  $\geq 140$  and/or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg.  
<sup>c</sup> fasting glucose  $\geq 7$  mmol/L and/or HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol.

finding of our study is that the practical implementation of secondary prevention principles, in terms of appropriate control of conventional cardiovascular risk factor, is markedly poorer in poststroke patients than in CHD patients (despite that these principles are almost the same). Poststroke patients are also at substantially higher mortality risk than CHD patients even after adjustment for individual levels of conventional risk factor control.

#### Adherence to secondary prevention principles

Blood pressure represents the most important risk factor of stroke not only in primary prevention but also in secondary prevention. Indeed, treatment with antihypertensive drugs was associated with reduction of stroke recurrence.<sup>13</sup> In the prevention of recurrent stroke, the use of diuretic alone<sup>14</sup> or in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi)<sup>15</sup> was beneficial, but not the use of  $\beta$ -blockers, calcium antagonists or ACE/angiotensin II receptor blockers monotherapy (ARB).<sup>13</sup> Based on our findings the adherence to blood pressure target (<140/90 mmHg) is far from being optimal in both CHD and poststroke patients (50.7 and 58.4% of patients did not have their blood pressure controlled). However, even after adjustment for age, poststroke patients were at significantly higher risk (by 38%) of non-adherence to blood pressure target than CHD patients. Poststroke patients were less often treated with antihypertensives than CHD patients (~86% vs 98%). Moreover, diuretics alone or in combination with ACEi/ARB were prescribed in only 24.2% and 20.0% of poststroke patients. Our data also showed that antihypertensive pharmacotherapy was under-dosed. In addition to that, we observed that relative difference in blood pressure control between CHD and poststroke patients increased over time between 2006/07 and 2012/14 (Table 3). However, this phenomenon was not caused by the worsening of hypertension control in poststroke patients but by the improvement in CHD patients.

The level of the control of hypercholesterolemia was similar to control of hypertension. Target LDL concentration was achieved in ~37% of the whole sample of poststroke patients and only moderate improvement was observed over time between the 2006/07 and 2012/14 surveys (adherence to target LDL value <2.5 raised from 32.1% to 41.7%). After adjustment for major confounders, poststroke patients were at more than two-fold higher risk of inappropriately controlled hypercholesterolemia. This difference can be probably accounted for substandard prescription of statins in poststroke patients compared to CHD patients (~58% vs 90%). In addition, SPARCL trial<sup>16</sup> clearly demonstrated that poststroke patients benefit from high-dose statin (atorvastatin 80 mg or equivalent). Moreover, a series of trials in CHD patients confirmed that high-dose statin was followed with higher mortality/morbidity reduction than standard-dose statin,<sup>17</sup> and it is generally accepted that these results can be extrapolated to non-coronary AVD patients (including poststroke patients). Therefore, the recent Guidelines<sup>5</sup> adopted a new, more stringent LDL target <1.8 mmol/L for all patients with any type of AVD. In our series, only one poststroke patient was treated with 80 mg of atorvastatin in 2012–14 survey and only ~14% of patients were adherent to the new LDL target (<1.8 mmol/L).

**Table 4 – 5-years mortality hazard risk ratios of stroke as initial diagnosis and risk factors control as covariates in 2006/07 surveys.**

	All-cause mortality		Cardiovascular mortality	
	HRRs (95% CI)	P	HRRs (95% CI)	P
stroke as inclusion diagnosis	1.85 (1.31–2.63)	0.001	1.89 (1.26–2.84)	0.002
age ≥ 65 years	2.92 (1.97–4.32)	<0.0001	3.06 (1.93–4.87)	<0.0001
male gender	1.33 (0.92–1.91)	0.13	1.20 (0.80–1.82)	0.38
current smoking	1.14 (0.73–1.79)	0.57	1.00 (0.58–1.73)	0.99
body mass index ≥30 kg/m <sup>2</sup>	0.86 (0.61–1.21)	0.38	0.71 (0.47–1.07)	0.10
raised blood pressure <sup>a</sup>	0.80 (0.57–1.10)	0.17	0.88 (0.60–1.28)	0.50
LDL cholesterol ≥2.5 mmol/L	0.80 (0.57–1.12)	0.20	0.83 (0.56–1.23)	0.35
inappropriate glycemic control <sup>b</sup>	1.43 (1.03–2.00)	0.034	1.42 (0.97–2.09)	0.073

HRRs, hazard risk ratios from Cox proportional hazard model.  
<sup>a</sup> systolic blood pressure ≥140 and/or diastolic blood pressure ≥90 mmHg.  
<sup>b</sup> fasting glucose ≥7 mmol/L and/or HbA1c ≥48 mmol/mol.

Smoking cessation represents probably the most effective measure in secondary prevention with respect to mortality or recurrence of ischemic event.<sup>18</sup> Current smoking habit was nearly the same in CHD and poststroke patients (around 20%) due to lower smoking prevalence in poststroke patients prior to their stroke manifestation. In fact, the risk of smoking persistence after stroke manifestation was significantly higher (by 63% after adjustment for age, gender, and survey) than after CHD manifestation.

In contrast to the other major risk factor, the prevalence of diabetes or impaired fasting glycemia was significantly lower in poststroke than in CHD patients (35.9% vs 47.2% and 18.7% vs 23.7%, respectively). The treatment target for impaired glucose metabolism derived from the recent Guidelines<sup>5</sup> as fasting glycemia <7 and HbA1c <48 mmol/mol was reached in poststroke patients significantly more often than in CHD patients (35.6% vs 40.8%, respectively; with adjusted odds ratio for inappropriate glycemic control 0.76). It is evident that diabetes mellitus represents a major risk factor for all types of AVD. It is responsible for almost 11% of cardiovascular mortality.<sup>19</sup> Likewise, the relative risk of stroke incidence is more than two-fold higher in diabetic patients than in non-diabetic subjects.<sup>20</sup> On the other hand, it is rather unclear how to practically manage glycemic control in the secondary prevention of AVD including poststroke patients. In fact, currently there is no antidiabetic compound which enables strict glycemic control with proved efficacy on reduction of cardiovascular risk and with an appropriate safety profile in terms of acceptable risk of hypoglycemia.<sup>21</sup>

Furthermore, the present study showed that poststroke patients were substantially less frequently followed by a specialist (neurologist or cardiologist) than CHD patients. Indeed, approximately 48% poststroke patients were treated by general practitioners. This fact probably reflect more-than-less non-institutionalized poststroke care in Czech Republic and perhaps one of crucial reasons of generally poor adherence to secondary prevention principles.

Our data also revealed the fact that prescription rate of conventional pharmacotherapies used in secondary prevention (e.g. statins, clopidogrel, etc.) in poststroke patients is suboptimal. To our opinion, the major reason might be that these drugs are not prescribed at time of discharge from stroke hospitalization. For example, statins at the

time of discharge were prescribed only in 37.9% of poststroke patients (not in Results) and this number increased by only 20% in outpatient care. We may also speculate that several poststroke patients did not tolerate the usual pharmacotherapy from various objective reasons. Bushnell and colleagues found in a prospective study that ~34% of patients discontinued at least one secondary prevention medication within one year of discharge from stroke hospitalization by healthcare provider instructions (i.e. not by self-decision).<sup>21</sup>

The crucial question is whether there is any real trend for improvement of secondary prevention practice in poststroke patients since the first comprehensive guidelines for stroke care (i.e. acute care and long-term management) were stated in Europe and United States.<sup>22,23</sup> A large survey realized in 1392 US hospitals and involving more than 1,000,000 patients after cerebrovascular event confirmed that early management and hospital outcomes dramatically improved between 2003 and 2009.<sup>24</sup> Similar beneficial trend in early management of stroke were observed in Czech Republic between 2006 and 2012 (Vanek et al., unpublished data). However, the adherence to secondary prevention principles improved only negligibly. Indeed, only prescription of statins and control of hypercholesterolemia improved significantly over time.

#### Mortality analysis

The second part of our study was analysis of mortality in the 2006/07 survey. Overall, the mortality of poststroke patients was high, despite patients' relatively stable condition at the time of interview; all-cause 5-year mortality of poststroke patients was ~26%, giving more than a 5% per-year mortality rate. Compared with the similarly stable CHD patients (post myocardial infarction and/or coronary revascularization), the 5-year mortality risk in poststroke patients was more almost double (25.8% vs 13.3%). Moreover, even after adjustment for major confounders, the mortality risk in poststroke remained by 85% higher than in CHD patients. We may only speculate about the reasons of this additive mortality risk associated with the poststroke status. First, higher age of poststroke patients is probably associated with a higher rate of comorbidities, both cardiovascular and non-cardiovascular ones. Both groups also markedly differed in terms of initial management



in the acute phase of a vascular event (stroke or acute coronary syndrome). An overwhelming majority of CHD patients (more than 95%) had re-vascularization either by PTCA or CABG as part of management during their initial hospitalization. In contrast, initial thrombolysis as only a causal treatment in the acute phase of stroke was performed in only 2.4% of poststroke patients interviewed in the 2006/07 survey. Therefore, the course of poststroke patients is more 'natural' (e.g. uninfluenced by medical management) than this after acute coronary syndrome.

#### Study limitations

Our study involved only patients initially included and actually treated in large (university, catchment) hospitals. We may only speculate that the clinical reality in the secondary prevention in patients outside of large agglomerations may be even worse because of the relatively more complicated availability of specialized health care.

Our series included probably less afflicted patients, and this may be presumably more pronounced in poststroke patients. The most complicated patients died before interviews and we can speculate that major part of living non-responders did not attend the interview because of their very poor general health condition (immobility, need of permanent institutionalization in a nursing house, etc.). To our opinion, this bias probably reflects also the fact, that overall response rate was slightly lower in poststroke than in CHD patients (76% vs 86%, respectively). Thus, the real difference between these two groups may be even higher, namely in terms of mortality risk.

Despite that, both stroke and coronary heart disease have atherosclerotic origin, their etiology markedly differs in several aspects (namely, the thromboembolism is particularly pronounced in stroke incidence risk). Therefore, in the present analysis we compared only those principles of secondary prevention, which are identical for poststroke and CHD patients. Moreover, the relative importance of each factors in terms of mortality risk or vascular event recurrence in stroke and CHD are not equivalent. Our study is also not adequately powered to analyze the data (namely the mortality outcomes) from point-of view of stroke subtype.

#### Conclusions

Secondary prevention management in poststroke patients in terms of adherence to recommended treatment targets are generally sub-optimal and, in several aspects (specifically control of hypertension and hypercholesterolemia) markedly worse than in CHD. There is a great potential for improvement by appropriate prescribing of basic pharmacotherapies (namely statins). Poststroke patients are definitely at very high absolute mortality risk, even when compared with CHD patients.

#### Author statements

#### Acknowledgements

We would like to acknowledge the dedication of all co-investigators, study nurses and laboratory technicians who

participated in the EUROASPIRE III, IV, and ESH stroke survey in the Czech Republic.

#### Ethical statement

The study was carried out according to the guidelines for Good Clinical Practice. The study protocols were approved by the central Ethical Committee of Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague and local Ethical Committee of University Hospital Pilsen. All of the participants gave written informed consent. The data were stored and evaluated under the provisions of the Czech Data Protection Act.

#### Funding

The present analysis was supported by the Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health (grants no. NT 12102 and 12186) and by the Charles University Research Fund (project number P36). We also used data from the EUROASPIRE III project, also founded by the Internal Grant Agency (grant no. 9333-3) and the Czech Society of Cardiology

#### Competing interests

There are no conflicts of interest to disclose.

#### REFERENCES

1. Pyörälä K, de Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation 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.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman D, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. 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;19:1434–503.
3. De Backer G, Ambrossioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–10.
4. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:E1–113.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. ESC committee for practice guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
6. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE. A European society of cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997;18:1569–82.

7. EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II. *Eur Heart J* 2001;22:554–72.
8. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE study group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–37.
9. Mayer Jr O, Bruthans J, Timoracka K. The changes in cardiovascular prevention practice between 1995 and 2012 in the Czech Republic. *A Comp EUROASPIRE I, II, III IV Study Cor Vasa* 2014;56. e91–7.
10. Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, Dittrich R, Reiner Z, Cifkova R, et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1354–62.
11. Bruthans J, Mayer Jr O, Šimon J, Galovcová M, Hrbková J, Belohoubek J, et al. The standards of secondary of stroke in Czech patients in the EUROASPIRE III study/stroke specific module. *Cor Vasa* 2008;50:446–54.
12. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, et al. Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival. *J Hypertens* 2015;33:339–45.
13. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741–8.
14. PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J Engl* 1995;108:710–7.
15. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
16. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.
17. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438–45.
18. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160:939–44.
19. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–22.
20. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–72.
21. Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, Pan W, Zimmer LO, Goldstein LB, et al. AVAIL investigators. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology* 2011;77:1182–90.
22. Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231–41.
23. Adams Jr HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. American heart association; American stroke association stroke council; clinical cardiology council; cardiovascular radiology and intervention council; atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the american heart association/american stroke association stroke council, clinical cardiology council, cardiovascular radiology and intervention council, and the atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups: the american academy of neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655–711.
24. Fonarow GC, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Zhao X, Olson DW, et al. GWTG-stroke steering committee and investigators characteristics, performance measures, and in-hospital outcomes of the first one million stroke and transient ischemic attack admissions in get with the guidelines-stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:291–302.

# Blood pressure control and risk profile in poststroke survivors: a comparison with the general population

Renata Cífková<sup>a</sup>, Peter Wohlfahrt<sup>a</sup>, Alena Krajčoviechová<sup>a</sup>, Marie Jozífová<sup>a</sup>, Otto Mayer Jr<sup>b,c</sup>, Jiří Vaněk<sup>b</sup>, David Hlinovský<sup>d</sup>, Lenka Kielbergerová<sup>e</sup>, and Věra Lánská<sup>f</sup>

See editorial comment on page 2022

**Objective:** Recurrent strokes are associated with higher mortality, greater disability, and increased healthcare costs compared with first-ever stroke. Lifestyle measures and drug treatment in secondary prevention decrease the risk of recurrence while improving the quality of life of patients. The objective of this study was to determine the prevalence of hypertension and other cardiovascular risk factors in stroke survivors and population controls.

**Methods and results:** A total of 424 poststroke survivors (aged  $66.0 \pm 10.4$  years) were examined 6–36 months after their first ischemic stroke. Controls of similar age and from the same geographic region were selected from the database of the Czech post-Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease Study. Hypertension was found to be the most prevalent risk factor affecting 91.5% of stroke survivors and 71.8% of controls. Use of antihypertensive drugs was reported in 79.5% of stroke survivors and 56.7% of controls. However, blood pressure lower than 140/90 mmHg was achieved in only 49.5% of hypertensive stroke survivors. More than 60% of stroke survivors used statins but low-density lipoprotein-cholesterol lower than 2.5 mmol/l was achieved in only 47.4 and 37% of male and female poststroke survivors, respectively. About a third of poststroke patients continue to smoke, and obesity is a major problem, particularly in women (prevalence 47%), who also have a high prevalence of diabetes.

**Conclusion:** We found a high prevalence and poor control of major cardiovascular risk factors in patients surviving their first-ever ischemic stroke, thus showing poor implementation of guidelines for secondary prevention in clinical practice.

**Keywords:** anticoagulants, antiplatelets, goal blood pressure, goal low-density lipoprotein cholesterol, guidelines implementation, lipid-lowering drugs, secondary prevention in poststroke patients, smoking, stroke recurrence

**Abbreviations:** ACE, angiotensin-converting enzyme; ASA, acetylsalicylic acid; BP, blood pressure; CHD, coronary heart disease; ESH, European Society of Hypertension; LDL, low-density lipoprotein; OR, odds ratio

## INTRODUCTION

Cerebrovascular disease is the second leading cause of death worldwide [1], and all projections indicate that this will remain so in the year 2030 [2]. Stroke is also the leading neurologic cause of long-term disability [3]; with aging of the population, a further increase in stroke incidence is expected thus causing a further burden on the population.

Stroke recurrence constitutes a quarter of all strokes [4], and recurrent strokes are associated with higher mortality, greater disability, and increased healthcare costs compared with first-ever stroke [5]. The risk of recurrence is reported to be about 16% in the first year, being about 4% in subsequent years. A history of ischemic stroke is associated with an increased risk of developing coronary heart disease (CHD). In about half of cases, stroke recurrence can be considered a failure of secondary prevention. Lifestyle measures and drug treatment in secondary prevention, possibly complemented by interventions (e.g. carotid endarterectomy), decrease the risk of recurrence while improving the quality of life of patients. Combining multiple approaches for secondary prevention of vascular events after stroke may result in a relative risk reduction by 80% [6].

Whereas there are relatively robust data on secondary prevention in CHD patients [7], data on secondary prevention in stroke survivors are scarce [8]. That was why the European Society of Hypertension (ESH) decided to conduct the ESH Stroke Survey.

The aim of this study was to determine the prevalence of hypertension and other cardiovascular risk factors in stroke survivors and population controls. Another aim was

Journal of Hypertension 2015, 33:2107–2114

<sup>a</sup>Center for Cardiovascular Prevention, First Medical School of Charles University in Prague and Thomayer Hospital, Prague, <sup>b</sup>Second Department of Internal Medicine, Charles University Medical Faculty and Teaching Hospital, <sup>c</sup>Biomedical Center, Medical Faculty of Charles University, Pilsen, <sup>d</sup>Department of Neurology, Thomayer Hospital, Prague, <sup>e</sup>Department of Neurosurgery and Department of Neurology, University Hospital, Pilsen and <sup>f</sup>Medical Statistics Unit, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

Correspondence to Renata Cífková, Center for Cardiovascular Prevention, Thomayer Hospital, Vídeňská 800, 140 59 Prague, Czech Republic. Tel: +420 2 6108 3694; fax: +420 2 6108 3821; e-mail: renata.cifkova@ftn.cz

Received 28 January 2015 Revised 12 May 2015 Accepted 12 May 2015

J Hypertens 33:2107–2114 Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI:10.1097/HJH.0000000000000660



to analyze factors associated with controlled and uncontrolled hypertension. The data in stroke survivors were collected within the ESH Stroke Survey in the Czech Republic.

## METHODS

### Study population

All consecutive patients hospitalized from May 2009 to January 2012 for their first-ever ischemic stroke in Thomayer Hospital in Prague, or Charles University Hospital in Pilsen, Czech Republic, were identified retrospectively from the respective hospital databases. Both hospitals have departments of neurology with a stroke unit admitting patients with acute stroke and serving up to 280 000 inhabitants each. Stroke definition was consistent with the original WHO criteria [9], that is, symptoms lasting more than 24 h unless thrombolysis was performed, and only patients in whom computed tomography or MRI had excluded hemorrhagic stroke were eligible for inclusion. Patients aged more than 81 years or not living permanently in the study region were also excluded. A total of 736 patients (425 men, 311 women, all Caucasians, mean age  $65.7 \pm 10.5$  years; range 22–80 years) admitted for acute stroke were found to be eligible for the study.

Hospital medical records were checked to obtain the following information: personal history of cardiovascular risk factors and disease, stroke and its intervention, data regarding the diagnostic procedures, treatment, functional outcome, and discharge. The Causative Classification of Stroke System, a computerized algorithm of the original Stop Stroke Study-Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment classification [10], was used to categorize the ischemic stroke subtype by two blinded certified physicians. The National Institutes of Health Stroke Scale was used to quantify stroke severity on admission.

A total of 128 patients died during hospitalization for acute stroke or between their discharge and follow-up visit scheduled at least 6 months and no later than 3 years after acute admission for stroke.

Of the 608 surviving patients, 424 attended the follow-up visit (response rate, 69.7%) including collection of their demographic data, history of cardiovascular risk factors, atrial fibrillation, cardiovascular disease, and current drug treatment. The examination consisted of height and body weight measurement, fasting blood draw, three blood pressure (BP) measurements using a validated digital, fully automated, oscillometric device (Omron M10-IT; Omron Healthcare Co. Ltd, Kyoto, Japan) with a preformed cuff fitting medium and large arms, on the right arm (unless the affected one) in the sitting position. In patients with arrhythmias, a standard mercury sphygmomanometer (Baumanometer, W.A. Baum, Co., New York, New York, USA) with correctly sized cuffs was used. Cognitive function was assessed using the Montreal Cognitive Assessment [11]. The Hospital Anxiety and Depression Scale was used to screen patients for anxiety and depression [12]. A score of 11 or higher indicates probable anxiety or depression, whereas a score of 8–10 is considered just suggestive of a disorder.

### Controls

Controls ( $n=414$ ) of similar age, resident in the same geographic regions as the stroke patients, were selected from a representative 1% population random sample of the Czech post-Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease Study examined in 2006–2009. The overall response rate in the latest survey was 62.6%. The screening examination was performed in a similar way as the follow-up visit of stroke survivors including a physician-completed questionnaire with similar data as in stroke survivors; details have been published elsewhere [13]. BP was measured on the right arm in the sitting position, three times using a standard mercury sphygmomanometer (Baumanometer, W.A. Baum, Co.) with correctly sized cuffs.

The ESH Stroke Survey and the Czech post-Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease Study were approved by the Ethics Committee of the Institute for Clinical and Experimental Medicine and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic. All participants provided informed consent.

### Laboratory analyses

All laboratory analyses were performed in the Lipid Laboratory of the Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic, using a fully automated enzymatic method (COBAS MIRAS analyzer, Roche Diagnostic Systems, Branchburg, New Jersey, USA) with kits of the same manufacturer. Accuracy of analysis is continuously monitored and tested by the Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, Georgia, USA).

Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated using the Friedewald formula only if triglyceride levels were lower than 4.5 mmol/l (with triglyceride levels exceeding 4.5 mmol/l, LDL-cholesterol values were considered missing) [14].

Glomerular filtration rate was estimated using the equation proposed by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [15].

### Definition of major cardiovascular risk factors

Smoking was assessed using the WHO definition. A person was considered to be a current smoker if smoking at least one cigarette per day. Obesity was defined as a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> for both sexes.

Hypertension was defined as a mean SBP  $\geq 140$  mmHg and/or a mean DBP  $\geq 90$  mmHg, or current treatment with antihypertensive medication. Treatment of hypertension was defined as current use of prescribed medication affecting BP. Hypertension control was defined as an individual receiving drug treatment for hypertension and having an SBP lower than 140 mmHg and a DBP lower than 90 mmHg.

Diabetes was defined as either fasting glycemia  $\geq 7$  mmol/l or treatment with oral antidiabetics and/or insulin.

### Statistical analysis

Continuous variables are reported as mean  $\pm$  SD or median and interquartile range. Categorical variables are reported as relative frequencies (percentage). A two-group comparison was performed by the chi-square test for categorical

variables and by Student's *t*-test for normally distributed continuous variables, and the Mann-Whitney *U* test for nonnormally distributed variables. Triglycerides were logarithmically transformed to fit the normal distribution. Two-way analysis of variance was used for simultaneous testing of the effect of sex and group for continuous variables and log-linear models were used for discrete ones. Logistic regression was used to identify factors associated with the probability of hypertension control. All tests were two-tailed and a  $P < 0.05$  was considered significant. All analyses were performed using SYSTAT software version 10.0 (SYSTAT, San José, California, USA).

## RESULTS

### Study population characteristics

Basic characteristics of the 424 stroke survivors attending the follow-up visit at 6–36 months (median, 495 days) are presented in Table 1.

### Comparison of poststroke survivors and population controls (major risk factors and drugs in secondary prevention)

Male stroke survivors were significantly younger than their female counterparts (mean age  $65.9 \pm 9.7$  vs.  $68.3 \pm 11.7$  years;  $P = 0.020$ ), whereas controls were of the same age (Table 2). There were no differences in BMI between stroke survivors and population controls; also, the proportion of obese individuals (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) did not differ between patients and controls.

Male poststroke patients had significantly higher SBP than controls of the same sex ( $143.1 \pm 21.7$  vs.  $135.6 \pm 16.7$  mmHg;  $P = 0.005$ ). Prevalence of hypertension in stroke survivors was extremely high (91.5%) as was in controls (71.7%); significantly higher in patients than in controls for both sexes. This was also applicable to the proportion of individuals being treated for hypertension. However, control of hypertension (defined as BP  $< 140/90$  mmHg) was equally poor in patients (43%) and controls (44%).

Total and LDL-cholesterol were significantly lower in stroke survivors than in controls ( $P < 0.001$  for both sexes). However, the proportion of poststroke patients achieving LDL-cholesterol lower than 2.5 mmol/l was only 47.4% in men and 37.0% in women. High-density lipoprotein cholesterol was significantly lower in poststroke patients than in controls in both sexes, whereas there were no differences in triglycerides. Statins were significantly more often prescribed in stroke survivors (65% in men, 62.3% in women) than in controls ( $P < 0.001$ ).

A significant difference in the prevalence of diabetes was found only in women (poststroke survivors 31.8% vs. controls 11.4%;  $P < 0.001$ ). Fasting glycemia showed the same pattern ( $P < 0.01$ ). Treatment of diabetes (either by drugs or insulin) was more common in poststroke patients ( $P < 0.001$  for both sexes).

The proportion of smokers was approximately double in poststroke patients compared with controls ( $P < 0.001$  for both sexes).

After eliminating the gender effect, estimated glomerular filtration rate showed a tendency toward lower values in

**TABLE 1. Basic characteristics of stroke survivors attending follow-up visit**

N	424
Men/women, n (%)	257/167 (60.6/39.4)
Age, years	66.0 $\pm$ 10.4
Age range, years	22.9–83.1
Education	
Basic (elementary school)	53 (12.5)
Secondary	313 (73.8)
University	58 (13.7)
Time since first-ever ischemic stroke, days	495 (315–873)
NIHSS on admission	4 (2–6)
Stroke subtype	
Large artery atherosclerosis	70 (16.5)
Cardioembolism	114 (26.9)
Lacunar	49 (11.6)
Cryptogenic	24 (5.7)
Incomplete examination	128 (30.2)
Concomitant	16 (3.8)
Other	23 (5.4)
Reperfusion therapy	
Intravenous thrombolysis	71 (16.7)
Endovascular recanalization	8 (1.9)
Intravenous thrombolysis and endovascular recanalization	3 (0.7)
Other interventions during hospitalization for acute ischemic stroke	
Carotid artery surgery	14 (3.3)
Carotid angioplasty and/or stenting	7 (1.7)
Patent foramen ovale occlusion	1 (0.2)
Hospitalization at a Stroke Unit, n (%)	177 (41.7)
Data from in-hospital medical records (hospitalization for acute ischemic stroke)	
History of CVD	84 (19.8)
History of risk factors	
History of hypertension	310 (73.1)
History of dyslipidemia	180 (42.5)
History of diabetes	99 (23.3)
History of atrial fibrillation	46 (10.8)
Discharge destination	
Home	345 (81.4)
Other hospital/ward	79 (18.6)
Community facility (nursing/residential home)	0
Rehabilitation unit	0
Unknown	0
Modified Rankin Scale at follow-up visit	1 (0–2)
MoCA at follow-up visit	25 (22–27)
HADS at follow-up visit	
Anxiety score	4 (2–7)
Anxiety score $> 8$	71 (16.7)
Depression	5 (3–8)
Depression score $> 8$	102 (24.0)

Data are presented as means  $\pm$  SD, median (interquartile range) or frequency (percentage). CVD, cardiovascular disease; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

poststroke patients; however, the proportion of individuals with limited renal function (estimated glomerular filtration rate  $< 60$  ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>) was higher in stroke survivors of both sexes.

Antiplatelet drugs were taken by 79.8 and 73.7% of poststroke male and female survivors, respectively. This was represented in more than 50% by low-dose acetylsalicylic acid (ASA) alone. A combination of ASA with dipyridamole was used scarcely (3.3%). Clopidogrel was prescribed in 19.5% of men and 16.8% of women surviving their first-ever ischemic stroke. Neither antiplatelet drugs nor anticoagulants were taken by 32 (7.5%) stroke survivors.

**TABLE 2. Comparison of major risk factors and drugs for secondary prevention in poststroke survivors and population controls by sex**

	Poststroke survivors, men	Population controls, men	Poststroke survivors, women	Population controls, women	P for sex effect	P for effect of groups	P for interactions
Number	257	212	167	202			
Mean age (years)	65.9 ± 9.7	66.2 ± 4.5	68.3 ± 11.4	66.5 ± 4.5	0.020	Not significant	Not significant (0.065)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.1 ± 4.48	28.9 ± 4.21	29.8 ± 5.74	29.7 ± 5.84	0.028	Not significant	Not significant
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	98 (38.6)	85 (40.1)	77 (47.0)	87 (43.3)	Not significant	Not significant	Not significant
SBP (mmHg)	143.1 ± 21.7	135.6 ± 16.7	136.3 ± 21.0	134.8 ± 18.5	0.005	0.001	0.030
DBP (mmHg)	83.7 ± 12.4	81.2 ± 8.8	79.4 ± 10.4	79.8 ± 10.0	0.001	Not significant	Not significant (0.054)
Hypertension, n (%)	241 (93.7)	155 (73.1)	147 (88.0)	142 (71.0)	Not significant	0.001	Not significant
Use of antihypertensive drugs, n (%)	204 (79.7)	120 (56.6)	133 (80.1)	115 (56.9)	Not significant	0.001	Not significant
BP < 140/90 mmHg, n (%)	96 (39.8)	66 (42.6)	71 (48.3)	65 (45.8)	Not significant	Not significant	Not significant
Total cholesterol (mmol/l)	4.59 ± 1.15	5.14 ± 0.98	5.01 ± 1.18	5.39 ± 1.04	0.001	Not significant	Not significant
Triglycerides (mmol/l)	1.56 ± 0.83	1.71 ± 0.09	1.52 ± 0.77	1.45 ± 0.72	0.023	Not significant	Not significant (0.095)
HDL-C (mmol/l)	1.17 ± 0.31	1.39 ± 0.34	1.41 ± 0.37	1.59 ± 0.38	0.001	0.001	Not significant
LDL-C (mmol/l)	2.72 ± 1.04	3.00 ± 0.86	2.92 ± 1.05	3.15 ± 0.98	0.013	0.001	Not significant
LDL-C < 3.0 mmol/l, n (%)	162 (65.6)	106 (51.7)	97 (58.4)	92 (46.7)	Not significant	0.001	Not significant
LDL-C < 2.5 mmol/l, n (%)	117 (47.4)	50 (24.4)	61 (37.0)	52 (26.4)	Not significant	0.001	0.082
Use of statins, n (%)	167 (65.0)	10 (4.7)	104 (62.3)	17 (8.4)	Not significant	0.001	Not significant
Fasting glycemia (mmol/l)	6.13 ± 1.69	6.11 ± 1.88	6.36 ± 1.16	5.64 ± 1.39	Not significant	0.005	0.009
Diabetes, n (%)	63 (26.5)	42 (19.8)	47 (31.8)	23 (11.4)	0.032	0.001	0.011
Use of oral antidiabetics or insulin	49 (19.1)	21 (9.9)	40 (24.0)	13 (6.4)	Not significant	0.001	Not significant (0.081)
Current smoking, n (%)	108 (42.0)	37 (17.5)	41 (24.6)	24 (11.9)	0.001	0.001	Not significant
eGFR (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	76.1 ± 18.4	77.9 ± 12.3	69.5 ± 19.3	71.7 ± 13.1	0.001	Not significant (0.066)	Not significant
eGFR < 60 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> , n (%)	48 (18.8)	18 (8.5)	50 (30.1)	35 (17.3)	0.001	0.001	Not significant
Any antiplatelet drug	205 (79.8)	51 (24.1)	123 (73.7)	32 (15.8)	0.038	0.001	Not significant
ASA alone, n (%)	145 (56.4)	45 (21.2)	85 (50.9)	32 (15.8)	Not significant	0.001	Not significant
ASA + dipyridamole, n (%)	7 (2.7)	0	7 (4.2)	0	Not applicable	Not applicable	
Clopidogrel, n (%)	50 (19.5)	4 (1.9)	28 (16.8)	0	Not significant (0.053)	0.001	0.034
Anticoagulants, n (%)	40 (15.6)	10 (4.7)	29 (17.4)	7 (3.5)	Not significant	0.001	Not significant

Not applicable, statistical analysis not applicable because of small numbers. ASA, acetylsalicylic acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

### Hypertension control

There were 388 stroke survivors meeting the definition of hypertension. Based on the mean of the second and third measurements taken during the follow-up examination, they were divided into two subgroups and labeled as controlled (BP < 140/90 mmHg) or uncontrolled (BP ≥ 140/90 mmHg) hypertensive patients (Table 3). These two groups differed only in the total number of antihypertensive drugs, higher in individuals with controlled BP (2.46 ± 1.25 vs. 1.95 ± 1.42;  $P < 0.001$ ). Use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors regardless of the number of antihypertensive drugs was associated with controlled hypertension. This was also the case of other antihypertensive drugs (mostly centrally acting drugs or alpha-blockers).

Using stepwise logistic regression, we found that the independent significant predictors of controlled hypertension include use of ACE inhibitors (odds ratio [OR] = 2.27), number of antihypertensive drugs (OR = 1.29 for each added drug), female gender (OR = 1.81), BMI less than 30 kg/m<sup>2</sup> (OR = 1.68), and university education (OR = 2.37). Age and depression score (Hospital Anxiety and Depression Scale) were not significant (Table 4). Thus, use of ACE inhibitors, higher number of antihypertensive drugs, female gender, BMI less than 30 kg/m<sup>2</sup>, and university education contribute to better hypertension control.

Control of hypertension, defined as the proportion of individuals achieving BP lower than 140/90 mmHg, was significantly higher in cardioembolic stroke survivors as compared with those experiencing undetermined type of stroke (Fig. 1). For the purpose of this analysis, the group of cryptogenic strokes and that with incomplete examination were combined and labeled as 'undetermined'. On the contrary, other strokes and those of concomitant cause were excluded from this analysis because of small numbers.

## DISCUSSION

### Hypertension control

Hypertension is the most prevalent cardiovascular disorder substantially increasing the risk of cardiovascular disease, and stroke in particular. The relationship between BP and stroke is well documented for primary prevention [16]. However, the optimal BP for patients after stroke or transient ischemic attack has not been defined yet [17]. We found, in our group of mostly elderly patients surviving an ischemic stroke, a very frequent history of hypertension (73%) in the medical records during their hospitalization for acute stroke. At follow-up visit organized at a median of 16.5 months after the event, hypertension was detected in 93.7 and 88.0% of male and female stroke survivors, respectively. The 2013 ESH-European Society of Cardiology guidelines [18] recommend an SBP goal lower than



**TABLE 3. Comparison of stroke survivors with controlled and uncontrolled hypertension**

	BP < 140/90 mmHg (controlled)	BP ≥ 140/90 mmHg (uncontrolled)	P
Number	166	222	
Age (years)	68.1 ± 8.9	68.1 ± 9.2	Not significant
Men/women, n (%)	95/71 (57.2/42.8)	146/76 (65.8/34.2)	Not significant (0.086)
Concomitant cardiovascular disease, n (%)	32 (19.3)	48 (21.6)	Not significant
BP at discharge (mmHg)			
SBP (mmHg)	142.8 ± 23.2	144.0 ± 21.9	Not significant
DBP (mmHg)	82.1 ± 13.1	82.4 ± 13.2	Not significant
Mean BP (mmHg)	102.3 ± 15.3	102.9 ± 14.8	Not significant
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.4 ± 5.25	29.9 ± 4.80	Not significant
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> (%)	63 (38.0)	105 (47.3)	Not significant (0.070)
Current smoking, n (%)	56 (33.7)	76 (34.2)	Not significant
Diabetes, n (%)	39 (25.0)	53 (26.9)	Not significant
Modified Rankin Score	1 (0–2)	1 (0–2)	Not significant
MoCA	23 ± 5.6	24 ± 4.6	Not significant
Antihypertensive drugs			
Total number of antihypertensive drugs	2.46 ± 1.25	1.95 ± 1.42	0.001
Use of beta-blockers, n (%)	76 (45.8)	86 (38.7)	Not significant
Use of ACE inhibitors, n (%)	121 (72.9)	113 (50.9)	0.001
Use of ARBs, n (%)	27 (16.3)	48 (21.6)	Not significant
Use of calcium antagonists, n (%)	76 (45.8)	81 (36.5)	Not significant (0.065)
Use of diuretics, n (%)	65 (39.2)	69 (31.1)	Not significant (0.098)
Use of other antihypertensive drugs, n (%)	43 (25.9)	36 (16.2)	0.019

Data are presented as mean ± SD; median (interquartile range) or frequency (percentage). ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; BP, blood pressure; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

140 mmHg to be considered in patients with previous stroke or transient ischemic attack. There is currently no evidence available that recurrent stroke could be prevented by initiating antihypertensive medication in the high-normal range, nor is there evidence for achieving SBP lower than 130 mmHg as suggested by previous guidelines [19]. The BP goal of lower than 140/90 mmHg was achieved in 39.8 and 48.3% of male and female poststroke patients with hypertension, respectively. Similar results were obtained in our population control group of about the same age. This may be just another example of physicians' inertia clearly showing lack of a differentiated approach to patients based on their total cardiovascular risk [20]. We must also admit that the evidence in favor of reducing SBP to lower than 140 mmHg does not apply to elderly hypertensive patients as all randomized clinical trials in the elderly have aimed at an SBP target lower than 150 mmHg and the achieved values have been more than 140 mmHg. Therefore, there is a need to test this question in a properly designed clinical

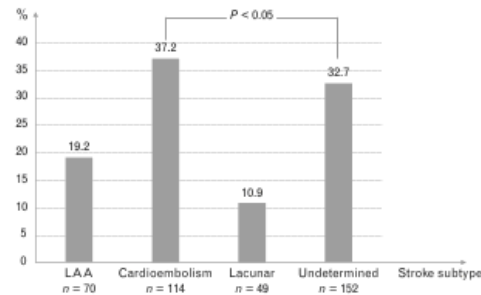
trial, which is currently ongoing and endorsed by the EHS and the Chinese Hypertension League [21].

A stepwise logistic regression model showed that control of hypertension in our poststroke patients was associated with use of ACE inhibitors, number of antihypertensive drugs, female gender, BMI less than 30 kg/m<sup>2</sup>, and university education. Mancina *et al.* [22], analyzing discontinuation of antihypertensive drug therapy in almost half a million new users of antihypertensive drugs in Lombardy, Italy, also found age-adjusted risk of discontinuation of antihypertensive treatment was lowest with angiotensin receptor blockers (ARBs) and ACE inhibitors. In our group of stroke survivors, ACE inhibitors were the most frequently used class of antihypertensive drugs, mostly in combination as monotherapy was not common. This is fully in line with the current ESH/European Society of Cardiology guidelines suggesting use of all drug regimens in patients with cerebrovascular disease provided that BP is effectively reduced [18]. In a smaller study using electronic pill boxes

**TABLE 4. Logistic regression model of blood pressure control of stroke survivors at follow-up visit**

	OR	95% CI	P
Age (1-year increase)	0.99	0.97–1.02	0.549
Sex (woman vs. man)	1.81	1.13–2.90	0.015
BMI (<30 kg/m <sup>2</sup> vs. ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	1.68	1.06–2.65	0.028
Education (university vs. other)	2.37	1.21–4.62	0.013
Number of antihypertensive drugs (increase by 1 drug)	1.29	1.09–1.53	0.004
Use of ACE inhibitors (yes vs. no)	2.27	1.42–3.65	0.001
HADS (score increase by 1 point)	0.99	0.94–1.04	0.620

ACE, angiotensin-converting enzyme; CI, confidence interval; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; OR, odds ratio.



**FIGURE 1** Control of hypertension (BP < 140/90 mmHg) by stroke subtype in survivors. LAA, large artery atherosclerosis.

to assess treatment compliance, female gender was associated with a better outcome in terms of compliance [23].

In the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study trial, there was overall no mean difference in BP by BMI quartiles [24]. The current hypertension guidelines [18] do not specifically address the issue of obesity and hypertension. Moreover, there are no large clinical trials focusing on hypertension and obesity. The European Society of Hypertension Working Group on Obesity proposes ACE inhibitors as the most appropriate drug for the treatment of hypertension in obese patients [25].

There are only a few studies analyzing BP control in poststroke patients. In the North East Melbourne Stroke Incidence Study [26], BP data 5 years poststroke (first ever) were obtained in 325 patients. Hypertension was found in 82%, with BP lower than 140/90 mmHg in 52%. In France, a total of 570 patients with a history of stroke were identified within ECLATI, a cross-sectional study conducted by French general practitioners in 2000. In this sample, hypertension control was achieved in a lower percentage of patients than those with myocardial infarction (24.6 vs. 34.2%) [27]. A total of 495 stroke survivors were identified within the National Health and Nutrition Examination Survey from 1999 to 2004 [8]. Hypertension was found in 71.7%, with BP lower than 140/90 mmHg achieved by 46.5%, that is, results very similar to ours. In the so far largest clinical trial of poststroke patients, less than a third of patients with stroke had BP controlled at least 75% of the time for 2 years [28].

### Obesity and diabetes

No association between obesity and risk of recurrent stroke has been established [29,30]. Paradoxically, poststroke mortality and morbidity may be lower in overweight stroke survivors as compared with normal weight ones [31].

In poststroke patients, sarcopenic obesity may contribute to the high prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus [32]. We found, in our poststroke patients, a significantly higher prevalence of diabetes only in women as compared with controls (31.8 vs. 11.4%;  $P < 0.001$ ). This gender difference may reflect the higher cardiovascular risk of diabetes in women [33,34]. Reduced physical activity and disability in poststroke patients predispose to weight gain, insulin resistance, and diabetes mellitus. The mechanism also includes loss of skeletal muscle. Hemiparetic muscle may undergo intramuscular fat accumulation and a switch from slow-twitch fibers to fat myosin heavy chains [35,36].

### Dyslipidemia and lipid-lowering drugs

Unlike the undoubtable relationship between total cholesterol and risk of fatal myocardial infarction, the relationship between total cholesterol and risk of stroke remains to be controversial [37] as earlier studies did not differentiate between ischemic and hemorrhagic stroke. On the contrary, large clinical randomized trials with statins in patients with CHD or at high cardiovascular risk found a decrease in stroke incidence [38]. Most of the current guidelines [39,40,18] agree that patients with ischemic stroke should be treated with statins although direct evidence for this recommendation is still lacking.

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial, so far the only large clinical trial in poststroke patients, showed that lowering LDL-cholesterol to 1.9 mmol/l rather than having 3.3 mmol/l on placebo can reduce recurrent stroke by about 16% [41]. The study design did not distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke as the qualifying event for enrolment into the study. Although no clinical trial has to date compared more or less aggressive LDL-cholesterol lowering therapy in patients surviving an ischemic stroke [17], the recommended target LDL is  $< 2.5$  mmol/l or, possibly,  $< 1.8$  mmol/l.

We found, in our study, significantly lower total and LDL-cholesterol in stroke survivors of both sexes than in controls. However, the proportion of poststroke patients achieving LDL-cholesterol lower than 2.5 mmol/l was only 47.4% in men and 37.0% in women despite the fact statins were frequently prescribed (65% in men, 62.3% in women).

### Other secondary prevention measures

The high prevalence of smoking at the follow-up visit (42% in men and 24.6% in women) documents the poor adherence to lifestyle measures and low implementation of guideline recommendations.

Antiplatelet drugs are considered an integral part of secondary prevention in patients surviving an ischemic stroke unless there is a contraindication or they require anticoagulation therapy (most likely because of atrial fibrillation). The European Guidelines [39,42] recommend a combination of low-dose ASA and dipyridamole, or clopidogrel alone as therapy of first choice in patients with noncardioembolic ischemic stroke. In our poststroke patients, the majority of antiplatelet drugs were represented by low-dose ASA followed by clopidogrel, whereas the combination of ASA and dipyridamole was only taken by 3.3% of our patients.

A relatively high proportion of the poststroke patients reported use of antiplatelet drugs (79.8% of men and 73.7% of women). We have to admit the use of drugs in general was not verified by any objective measure.

### Study limitations and strengths

Our group of 424 poststroke survivors was derived from 736 consecutive patients hospitalized for their first-ever ischemic stroke in two major healthcare centers in the Czech Republic. They were compared with controls of similar age and from the same geographic region. The response rates of stroke patients and the general population were also very similar (69.7 and 62.6%, respectively). Laboratory analyses were performed for both the study and control populations at the same laboratory with certified accuracy.

Thus, our stroke population is very close to a hospital-based registry and we do not have information about stroke patients not admitted to hospital or dying before admission. Another study limitation is that the follow-up examination was performed 6–36 months since the acute event and no follow-up information is available about those who died either during hospitalization or prior to follow-up visit.

The size of our population of 424 stroke survivors may not be impressive; however, it is fully comparable with the

other published studies [8,27,28] and, as a matter of fact, the study is the first of its kind presenting data from Central Europe.

In conclusion, we found a high prevalence of major cardiovascular risk factors in patients surviving their first-ever ischemic stroke, with hypertension being the most prevalent one and affecting more than 90% of the study population. Despite the fact that 80% of the hypertensive patients report taking antihypertensive medication, a BP lower than 140/90 mmHg is achieved by less than 40%. Similarly, statins are taken by 60% of poststroke patients, but LDL-cholesterol lower than 2.5 mmol/l is achieved by less than 50%. Our results indicate failure of lifestyle measures as one third of poststroke patients continue smoking and obesity affects about 40% of poststroke survivors. Data on use of antiplatelets and anticoagulants are relatively satisfactory. Overall, our findings are consistent with poor implementation of guidelines for secondary prevention in clinical practice. As most of poststroke patients are treated by general practitioners, our results highlight the need for specifically addressing the general practitioners to recall the importance of hypertension control and other secondary preventive measures.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Source of funding: The study was supported by grant NT 12102-4 awarded by the Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic. P.W. was the recipient of a European Society of Hypertension fellowship.

## Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

## REFERENCES

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367:1747–1757.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3:e442.
- Kwan J, Sandercock P. In-hospital care pathways for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002924.
- Lackland DT, Roccella EJ, Deutch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al., American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:315–353.
- Samsa GP, Bian J, Lipscomb J, Matchar DB. Epidemiology of recurrent cerebral infarction: a medicare claims-based comparison of first and recurrent strokes on 2-year survival and cost. *Stroke* 1999; 30:338–349.
- Hackam DG, Spence JD. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. *Stroke* 2007; 38:1881–1885.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373:929–940.
- Kesarwani M, Perez A, Lopez VA, Wong ND, Franklin SS. Cardiovascular comorbidities and blood pressure control in stroke survivors. *J Hypertens* 2009; 27:1056–1063.
- World Health Organization. *WHO STEPS Stroke Manual: The WHO STEPwise approach to stroke surveillance*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
- Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; 38:2979–2984.
- Liew TM, Feng L, Gao Q, Ng TP, Yap P. Diagnostic utility of Montreal cognitive assessment in the Fifth Edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: major and mild neurocognitive disorders. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16:144–148.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361–370.
- Cífková R, Skodová Z, Bruthans J, Adámková V, Jozifová M, Galovcová M, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. *Atherosclerosis* 2010; 211:676–681.
- Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499–502.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldmann HI, et al., for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604–612.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2285–2295.
- Zanchetti A, Liu L, Mancia G, Parati G, Grassi G, Stramba-Badiale M, et al. Blood pressure and low-density lipoprotein-cholesterol lowering for prevention of strokes and cognitive decline: a review of available trial evidence. *J Hypertens* 2014; 32:1741–1750.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al., Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281–1357.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cífková R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
- Lebeau JP, Cadwallader JS, Aubin-Auger I, Mercier A, Pasquet T, Ruch E, et al. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review. *BMC Fam Pract* 2014; 15:130.
- Zanchetti A, Liu L, Mancia G, Parati G, Grassi G, Stramba-Badiale M, et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *J Hypertens* 2014; 32:1888–1897.
- Mancia G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens* 2014; 32:1708–1715; discussion 1716.
- Vaur L, Vaisse B, Genes N, Elkik F, Legrand C, Poggi L. Use of electronic pill boxes to assess risk of poor treatment compliance: results of a large-scale trial. *Am J Hypertens* 1999; 12 (4 Pt 1):374–380.
- Czernichow S, Ninomiya T, Huxley R, Kengne AP, Batty GD, Grobbee DE, et al. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals: the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study trial. *Hypertension* 2010; 55:1193–1198.
- Jordan J, Engeli S, Redon J, Sharma AM, Luft FC, Narkiewicz K, Grassi G, European Society of Hypertension Working Group on Obesity. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: background, aims and perspectives. *J Hypertens* 2007; 25:897–900.
- Paul SL, Thrift AG. Control of hypertension 5 years after stroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Hypertension* 2006; 48:260–265.
- Amar J, Cambou JP, Touzé E, Bongard V, Jullien G, Vahanian A, et al., ECLAT1 Study Investigators. Comparison of hypertension management after stroke and myocardial infarction: results from ECLAT1 – a French nationwide study. *Stroke* 2004; 35:1579–1583.
- Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Consistency of blood pressure control after ischemic stroke: prevalence and prognosis. *Stroke* 2014; 45:1313–1317.



29. Ovbiagele B, Bath PM, Cotton D, Vinisko R, Diener HC. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42:3397–3402.
30. Redfern J, McKeivitt C, Dundas R, Rudd AG, Wolfe CD. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke* 2000; 31:1877–1881.
31. Towfighi A, Ovbiagele B. The impact of body mass index on mortality after stroke. *Stroke* 2009; 40:2704–2708.
32. Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Garrity BM, Sorkin JD, Goldberg AP, Macko RF. High prevalence of abnormal glucose metabolism and poor sensitivity of fasting plasma glucose in the chronic phase of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22:368–371.
33. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996; 27:210–215.
34. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332:73–78.
35. Ryan AS, Dobrovolsky CL, Smith GV, Silver KH, Macko RF. Hemiparetic muscle atrophy and increased intramuscular fat in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:1703–1707.
36. De Deyne PG, Hafer-Macko CE, Ivey FM, Ryan AS, Macko RF. Muscle molecular phenotype after stroke is associated with gait speed. *Muscle Nerve* 2004; 30:209–215.
37. Prospective Studies Collaboration Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370:1829–1839.
38. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267–1278.
39. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33:1635–1701.
40. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:2160–2236.
41. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al., Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.
42. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457–507.

Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>





## Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease



Otto Mayer Jr.<sup>a,b,\*</sup>, Jitka Seidlerová<sup>a,b,1</sup>, Jan Bruthans<sup>a,c</sup>, Jan Filipovský<sup>a,b</sup>, Katarina Timoracká<sup>a</sup>, Jiří Vaněk<sup>a</sup>, Lenka Černá<sup>e</sup>, Peter Wohlfahrt<sup>c,d</sup>, Renata Cífková<sup>c,d</sup>, Elke Theuvsissen<sup>f</sup>, Cees Vermeer<sup>f</sup>

<sup>a</sup> 2nd Department of Internal Medicine, Medical Faculty of Charles University and University Hospital, Pilsen, Czech Republic

<sup>b</sup> Biomedical Center, Medical Faculty of Charles University, Pilsen, Czech Republic

<sup>c</sup> Centre for Cardiovascular Prevention of the First Faculty of Medicine, Charles University and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>d</sup> International Clinical Research Centre, St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic

<sup>e</sup> Department of Neurology, University Hospital, Pilsen, Czech Republic

<sup>f</sup> VitaK, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht University, The Netherlands

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 21 February 2014

Received in revised form

25 March 2014

Accepted 23 April 2014

Available online 6 May 2014

#### Keywords:

Matrix Gla-protein

Dp-ucMGP

Dp-cMGP

Mortality

Coronary heart disease

Stroke

Secondary prevention

EUROASPIRE

### ABSTRACT

**Background:** Vitamin K is the essential co-factor for activation of matrix Gla-protein (MGP), the natural inhibitor of tissue calcification. Biologically inactive, desphospho-uncarboxylated MGP (dp-ucMGP) is a marker of vascular vitamin K status and is described to predict mortality in patients with heart failure and aortic stenosis. We hypothesized that increased dp-ucMGP might be associated with mortality risk in clinically stable patients with chronic vascular disease.

**Materials and methods:** We examined 799 patients (mean age  $65.1 \pm 9.3$  years) who suffered from myocardial infarction, coronary revascularization or first ischemic stroke (pooled Czech samples of EUROASPIRE III and EUROASPIRE-stroke surveys), and followed them in a prospective cohort study. To estimate the 5-year all-cause and cardiovascular mortality we ascertained vital status and declared cause of death. Circulating dp-ucMGP and desphospho-carboxylated MGP (dp-cMGP) were measured by ELISA methods (IDS and VitaK).

**Results:** During a median follow-up of 2050 days (5.6 years) 159 patients died. In the fully adjusted multivariate Cox proportional hazard model, the patients in the highest quartile of dp-ucMGP ( $\geq 977$  pmol/L) had higher risk of all-cause and cardiovascular 5-year mortality [HRR 1.89 (95% CI, 1.32–2.72) and 1.88 (95% CI, 1.22–2.90)], respectively. Corresponding HRR for dp-cMGP were 1.76 (95% CI, 1.18–2.61) and 1.79 (95% CI, 1.12–2.57).

**Conclusions:** In patients with overt vascular disease, circulating dp-ucMGP and dp-cMGP were independently associated with the risk of all-cause and cardiovascular mortality. Since published results are conflicting regarding the dp-cMGP, we propose only circulating dp-ucMGP as a potential biomarker for assessment of additive cardiovascular risk.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Despite the therapeutic control of major conventional risk factors in secondary prevention of vascular complications [1], several other processes may also contribute to the complex pathogenesis of

cardiovascular diseases. In recent years, close attention was paid to vascular calcification [2–4]. By studying the process of vascular calcification, we might find promising parameters for early detection of subclinical atherosclerosis and more accurate estimations of residual risk in patients with overt or preclinical cardiovascular disease (CVD).

One approach uses direct measurement of coronary artery calcification (CAC) [2]. For this purpose, electron-beam or multi-detector computed tomography (EB-CT or MD-CT) is used and the scoring system for this purpose was developed (designated as CAC or Agatston score) [2]. A meta-analysis of four studies by Pletcher

\* Corresponding author. University Hospital, 2nd Dept. of Internal Medicine, 13 E. Benese St., 320 00 Plzeň, Czech Republic. Tel.: +420 377402797; fax: +420 377402929.

E-mail address: [mayero@fnplzen.cz](mailto:mayero@fnplzen.cz) (O. Mayer).

<sup>1</sup> These authors are joint first authors.

et al. [3] found a linear relationship between CAC and the risk of future vascular event; the relative risk ratio for subjects with intermediate degree of CAC (defined as CAC score 1–100) was 2.1, while in severely affected subjects (CAC score >400) the relative risk raised up to 10 [3]. Another meta-analysis summarizing six prospective trials on 27,622 asymptomatic subjects stated that the relative risk of death or myocardial infarction for subjects with any detectable CAC was 4.3 times higher when compared to subjects with CAC score of 0 [2]. Despite convincing evidence for CAC scoring in cardiovascular risk assessment, its practical application is limited. The EB-CT or MD-CT techniques are expensive and their cost-effectiveness, especially in low-risk populations, is questionable [2].

A different approach for estimating vascular calcification is the measurement of vascular calcification biomarkers [5,6]. Matrix Gla-protein (MGP) secreted primarily by chondrocytes and vascular smooth muscle cells in the arterial media [7,8] is a potent natural inhibitor of vascular calcification. MGP-deficient transgenic mice exhibit massive arterial calcification and die prematurely from vascular events [9]. Vitamin K plays a crucial role in synthesis of mature MGP [4]. Two forms of vitamin K are found in our diet: vitamin K<sub>1</sub> (phylloquinone, found in leafy green vegetables) and vitamin K<sub>2</sub> (menaquinones, found in cheese, meat, eggs, etc.). Vitamin K serves as co-factor for the enzyme  $\gamma$ -glutamate carboxylase that converts glutamate residues into  $\gamma$ -carboxyglutamate (Gla). These Gla-residues serve as calcium-binding groups, which are essential for the activity of all Gla-containing proteins including MGP. Besides carboxylation, MGP also undergoes posttranslational serine phosphorylation during maturation. Whereas carboxylation is essential for its calcification inhibitory activity, its cellular secretion is enhanced by phosphorylation [10,11]. Remarkably in the healthy population both carboxylation and phosphorylation are incomplete, so that different MGP isoforms are found in the circulation. The absence of calcium-binding groups in desphospho-uncarboxylated MGP causes the inability to interact with intravascular calcium deposits, which is why this isoform is readily set free in the circulation independent of the calcification degree of the tissue in which it was formed [10].

The present paper focuses on two isoforms of MGP: desphospho-uncarboxylated MGP (dp-ucMGP) and desphospho-carboxylated MGP (dp-cMGP). High circulating dp-ucMGP represents the fully inactive form. It reflects low dietary intake of vitamin K resulting in less efficient inhibition of vascular calcification [12]. Indeed the circulating dp-ucMGP was positively associated with CAC quantified by Agatston score and inversely related to vitamin K status [10,13]. Plasma dp-ucMGP was also reported to be independently associated with mortality in patients with symptomatic aortic stenosis [14] and heart failure [15], as well as in dialysis patients [16].

To our knowledge, no previous study investigated whether non-phosphorylated species of MGP (i.e. dp-ucMGP and dp-cMGP) correlate with CV mortality in patients with manifest vascular disease. We addressed this question in clinically stable patients with coronary heart disease or after stroke.

## 2. Methods

### 2.1. Study population

The study population consists of Czech patients examined in the framework of two well-defined surveys in patients with coronary heart disease (CHD, EUROASPIRE III) [17] or in patients after first ischemic stroke (EUROASPIRE III-stroke survey) [18] in 2006/2007, the selection and standard protocol of examination were in details described elsewhere [18]. Both surveys were conducted in the two

centers in the Czech Republic: the University Hospital Pilsen and the Cardio-Centre of Institute of Clinical and Experimental Medicine in Prague. The study was carried out according to the guidelines for Good Clinical Practice. Local Ethical Committees approved of the study protocols. All of the participants gave written informed consent. The data were stored and evaluated under the provisions of the Czech data protection act.

CHD patients [17] aged  $\leq 80$  years hospitalized for any of following discharge diagnosis were retrospectively identified from hospital records: first coronary bypass graft (CABG), first percutaneous trans-luminal coronary angioplasty (PTCA) and acute myocardial infarction or ischemia. Recruitment of patients started with the most recent hospital record and proceeded backwards until the required sample of 600 subjects was achieved. The interview of patients was performed 6–36 months after the index event (coronary event or revascularization).

The stroke patients were selected in the same manner [18]. A total of 507 consecutive patients aged  $\leq 80$  years hospitalized for first ischemic stroke were selected and the responders were interviewed.

### 2.2. Clinical examinations and biochemical measurements

Information on personal and demographic characteristics, personal and family history of coronary heart disease, life-style and pharmacotherapy were obtained at the interview. The following clinical examinations were performed: height and weight were measured in light indoor clothes without shoes using SECA 220 scales and measuring sticks. Waist circumference was measured using a steel tape measure. Blood pressure (BP) was measured twice in the sitting position on the right arm using a standard mercury sphygmomanometer. Breath carbon monoxide was measured by a SMOKERLYSER device (model EC 50, Bedfont Scientific, U.K) to verify the reported smoking habit. Venous blood samples were drawn after at least 12 h of overnight fasting.

All laboratory examinations were performed in series from aliquots stored at  $-80^\circ$  and included: estimation of serum total (TCHOL) and HDL (HDL) cholesterol, using an ARCHITECT c800 analyzer (Abbott Laboratories, Germany) and DOT Diagnostics commercial kits (Czech Republic); the same analyzer was used for measuring serum triglycerides (TG) and glucose (GLU), whereas brainnatriuretic peptide (BNP) was measured in EDTA plasma using the Abbott commercial kits.

Both, dp-ucMGP and dp-cMGP were quantified in citrate plasma samples by pre-commercial sandwich (dual-antibody) ELISA kits at VitaK (Maastricht University, The Netherlands). Dp-ucMGP was assessed using the inaKtiv MGP iSYS kit (IDS, Boldon, UK), which is a dual-antibody test based on the sandwich ELISA developed by VitaK, Maastricht University, The Netherlands. Circulating dp-cMGP levels were measured by a sandwich ELISA in which the first antibody was directed against the non-phosphorylated sequence 3–15 and the second antibody against the carboxylated sequence 35–53 in human MGP.

### 2.3. Data management

We ascertained the vital status of patients through May 31, 2012 using National mortality registry of Czech Institute for Medical Information and Statistics. We used death certificates to specify the cause of death. From the 834 CHD patients or stroke patients who underwent the initial interview, we excluded 35 subjects because of incomplete follow-up data or impossible MGP estimation from technical reasons (insufficient plasma volumes, high lipemic plasma etc.).

For statistical analyses, we used STATISTICA 8 and STATA/SE 8 software. Standard statistical methods were used, i.e. Mann–Whitney *U*,  $\chi^2$  test, multiple step-wise linear regression and Cox proportional hazard regression. Conventional risk factors were dichotomized by usual cut-off points (see relevant section of tables), both MGP isoforms by their quartiles as follows: <521, 521–692, 693–976 and  $\geq 977$  pmol/L for dp-ucMGP, and <1918, 1918–2349, 2350–3006 and  $\geq 3007$  pmol/L for dp-cMGP (lower limits of 4th quartiles were used as cut-off points).

**3. Results**

The baseline characteristics of 482 CHD patients and 317 stroke patients are given in Table 1. The stroke patients were significantly older and had higher heart rate, TCHOL, LDL and HDL cholesterol, dp-ucMGP and dp-cMGP concentrations than CHD patients, while BNP concentration and waist circumference were lower. Stroke patients were more frequently female and treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ACEi/ARBs) than CHD patients, whereas frequency of manifest heart failure and treatment with betablockers and statins had the opposite direction. The median (interquartile range) of plasma dp-ucMGP and dp-cMGP was 859 (521–977) pmol/L and 2566 (1915–3010) pmol/L, respectively. During median follow-up of 2050 days (5.6 years), 159 patients deceased, and 107 of these fatal events were considered cardiovascular. The corresponding 5-year all-cause and cardiovascular mortality were 17.9% and 12.4%,

**Table 1**  
Baseline characteristics of study sample [mean (standard deviation) or proportion].

	Pooled data	CHD patients	Stroke patients	<i>p</i>
<i>N</i>	799	482	317	–
Age (years)	65.1 (9.31)	62.6 (8.63)	69.0 (8.9)	<0.0001
Male gender (%)	71.1	78.6	59.6	<0.0001
Current smoking (%)	18.9	20.5	16.0	0.14
Clinically manifest heart failure (%) <sup>a</sup>	27.0	36.9	12.0	<0.0001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29.3 (4.78)	29.4 (4.62)	29.1 (5.0)	0.12
Waist circumference (cm)	101.4 (12.3)	102.3 (11.7)	100.2 (13.1)	0.008
Systolic blood pressure (mm Hg)	136.3 (17.8)	135.7 (16.9)	137.2 (19.0)	0.26
Diastolic blood pressure (mm Hg)	80.4 (10.1)	80.6 (9.83)	80.0 (10.5)	0.48
Heart rate (beats/minute)	67.9 (11.8)	65.6 (10.4)	71.1 (12.8)	<0.0001
Total cholesterol (mmol/L)	4.82 (1.27)	4.62 (1.37)	5.12 (1.13)	<0.0001
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.23 (0.36)	1.12 (0.29)	1.39 (0.39)	<0.0001
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.84 (0.97)	2.72 (0.93)	3.03 (0.99)	<0.0001
Triglycerides (mmol/L)	1.70 (1.63)	1.80 (2.00)	1.56 (0.76)	0.12
Fasting glycemia (mmol/L)	6.85 (2.55)	6.90 (2.51)	6.78 (2.61)	0.21
BNP (ng/L)	120.8 (192.9)	153.3 (221.9)	70.5 (120.6)	<0.0001
dp-ucMGP (pmol/L)	858.8 (611.3)	803.3 (560.4)	943.6 (673.6)	<0.0001
dp-cMGP (pmol/L)	2568 (941)	2431 (898)	2779 (965.7)	<0.0001
Tx/w betablockers (%)	71.0	88.8	43.9	<0.0001
Tx/w ACEi or ARBs (%)	81.9	73.9	100	<0.0001
Tx/w statins (%)	69.8	82.6	50.5	<0.0001
Tx/w antidiabetics (%)	21.9	21.4	22.7	0.65
Tx/w warfarin (%)	10.6	5.7	17.6	<0.0001
All-cause 5-year mortality (%)	17.9	12.7	25.9	<0.0001
Cardiovascular 5-year mortality (%)	12.4	8.9	17.7	<0.0001

CHD, coronary heart disease; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II receptor blockers; BNP, brain natriuretic peptide; Tx/w, treatment with ...; *p* value for difference between CHD patients vs. stroke patients.

<sup>a</sup> Patients with NYHA II or higher, known systolic dysfunction [EF < 40%], history of hospitalization for heart failure or chronic treatment with loop diuretics.

**Table 2**  
Multivariate association between MGP's and conventional risk factors and warfarin treatment (multiple linear step-wise regression).

Dependent variable:	dp-ucMGP		dp-cMGP	
	$\beta$ coeff (SE)	<i>p</i> value	$\beta$ coeff (SE)	<i>p</i> value
Age	0.859 (0.031)	0.0066	0.100 (0.041)	0.015
Male gender	-0.094 (0.031)	0.0026	-0.068 (0.040)	0.089
Stroke as inclusion diagnosis <sup>a</sup>	–	–	0.198 (0.043)	<0.0001
Current smoking	-0.101 (0.037)	0.0009	–	–
Clinically manifest heart failure	0.054 (0.039)	0.088	0.168 (0.041)	<0.0001
Body mass index	–	–	-0.085 (0.063)	0.18
Waist circumference	0.111 (0.03)	0.0003	0.157 (0.062)	0.012
Mean arterial pressure	0.052 (0.038)	0.088	-0.068 (0.039)	0.081
Heart rate	0.058 (0.031)	0.058	–	–
BNP	0.186 (0.042)	<0.0001	0.126 (0.024)	0.0018
Tx/w warfarin	0.542 (0.031)	<0.0001	-0.074 (0.039)	0.063

Following variables were in addition initially included into the full model: HDL and LDL cholesterol, triglycerides, glycemia, treatment with antidiabetics, statins and ACEi or ARBs.

<sup>a</sup> Stroke vs. coronary heart disease.

respectively, with higher mortality rates in stroke patients (Table 1).

In step-wise multiple regression analysis, we identified the following covariates as significant positive determinants of dp-ucMGP concentrations: age, clinically manifest heart failure or stroke as inclusion diagnosis, waist circumference, BNP, and warfarin treatment, while negative associations were found with male gender and current smoking (Table 2). Similarly, dp-cMGP positively associated with age, stroke as inclusion diagnosis, heart failure, waist circumference, and BNP.

Fig. 1 shows the Kaplan–Meier survival curves. Increased levels (4th quartiles) of both dp-ucMGP and dp-cMGP were associated with significantly poorer survival.

We further analyzed the all-cause or cardiovascular mortality predictors using a multivariable adjusted Cox model (Table 3). Model A included dp-ucMGP and model B included dp-cMGP, respectively. After adjustment for covariates, patients in the highest quartile of both dp-ucMGP and dp-cMGP (i.e. 977 and 3007 pmol/L, respectively), had an almost two-fold higher risk of 5-year all-cause or cardiovascular mortality. However, including both factors into the same model, only dp-ucMGP kept its statistically significant predictive power (HRR 1.90, 95% confidence interval 1.30–2.77; *p* = 0.001) – data not shown in table section. Including both MGP isoforms into the same model did not increase the standard error of means of the regression coefficients, so we can exclude the co-linearity effect.

To explore the influence of warfarin treatment – which prevents the activation of MGP on mortality prediction, we performed two sensitivity analyses. First, we excluded all subjects treated with warfarin. The HRRs for dp-ucMGP and dp-cMGP were 1.89 and 1.72, respectively. Second, we added warfarin into the mortality model (Table 3). The use of warfarin did not produce any further additive mortality risk (HRR 1.01) and also hazard ratios for other factors remained virtually the same. Thus, the sensitivity analyses were confirmatory to the main results. Therefore, we did not add this factor into the final model. For similar reasons, we also omitted the creatinine clearance. Only 2.3% of the subjects in our series showed a creatinine clearance (by Cockcroft–Gault formula) lower than 0.6 mL/s and of them, only one subject having a value lower than 0.3 mL/s. Patients with a low creatinine clearance showed substantially higher dp-ucMGP than those with normal renal functions (1602 vs. 852 pmol/L, respectively.). However, the predictive power of dp-ucMGP on mortality remained even if creatinine clearance was added into the model as confounder.



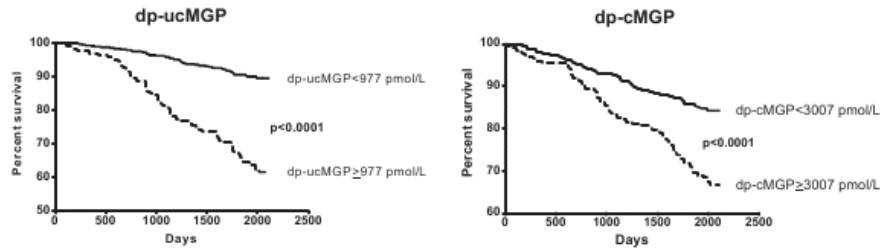


Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves for all-cause mortality by dp-ucMGP and dp-cMGP subgroups (p value by Mantel–Cox test).

We further analyzed the adjusted mortality risk prediction of dp-ucMGP and dp-cMGP, when different cut-off points (based on MGP quartiles) were used. The first quartile was considered as the reference. We observed a trend for higher risk of 5-year total mortality in patients with dp-ucMGP concentrations higher than  $\geq 521$  or  $\geq 693$  pmol/L (i.e. lower limits of 2nd or 3rd quartiles). However, only in patients with the highest dp-ucMGP concentration ( $\geq 977$  pmol/L) the result was significant (HR 2.01, 95% CI, 1.15–3.52;  $p = 0.014$ ). The results for dp-cMGP were not statistically significant in the similar arrangement.

We also calculated the mortality risk prediction using 800 pmol/L as cut-off point (according to the manufacturer, an arbitrary upper limit of normal range of dp-ucMGP), but the corresponding HRR was nearly similar again [1.89 (95%CI 1.23–2.90)  $p = 0.004$ ] – data not shown in table section.

Fig. 2 gives the age-adjusted 5-year all-cause mortality HRs for increased dp-ucMGP (panel A) and dp-cMGP (panel B) concentrations separately by pre-specified subgroups of its potential confounders (with respect to Table 2 results) or potent mortality predictors. In spite of the fact that elevated dp-ucMGP kept its predictive power in all subgroups, potential interactions were

observed with age, current smoking and inclusion diagnosis (i.e. CHD vs. stroke). With regard to dp-cMGP we did not observe any potential interactions.

4. Discussion

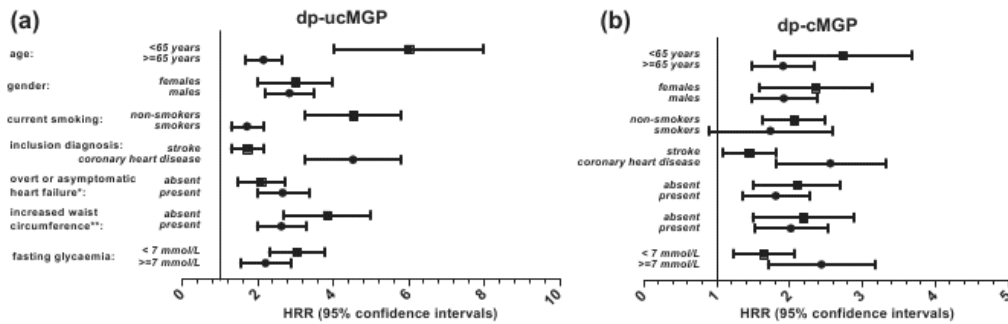
The key finding of our study was that elevated dp-ucMGP concentrations were associated with higher cardiovascular and total mortality in stable patients with manifest vascular disease. Indeed, patients in the highest quartile of dp-ucMGP ( $\geq 977$  pmol/L) had approximately 90% increase of 5-year all-cause or cardiovascular mortality risk (compared to those with lower concentrations) independently on conventional risk profile. Median concentration of dp-ucMGP in our sample of patients with manifest vascular disease was 2–3 times higher than in similarly aged subjects from the general population without prevalent cardiovascular disease (859 vs. 335 pmol/L) [5]. With respect to our findings and other reports we conclude that dp-ucMGP can be considered as a risk marker for cardiovascular disease.

To our knowledge, our study is the first one to examine the association between dp-ucMGP and mortality risk in patients with

Table 3  
5-year total and cardiovascular mortality predictors in pooled sample of CHD and stroke patients (Cox proportional hazard model).

Independent variables	All-cause death HR (95% CI)	p value	Cardiovascular death HR (95% CI)	p value
<b>Model A:</b>				
Age	1.04 (1.02–1.07)	<0.0001	1.05 (1.03–1.08)	<0.0001
Male gender	1.30 (0.90–1.90)	0.33	1.33 (0.85–2.09)	0.21
Stroke as inclusion diagnosis <sup>a</sup>	2.80 (1.83–4.29)	<0.0001	2.66 (1.60–4.42)	<0.0001
Current smoking	1.21 (0.74–1.97)	0.09	1.12 (0.61–2.07)	0.72
Body mass index $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	0.70 (0.49–0.99)	0.048	0.51 (0.33–0.80)	0.003
High blood pressure	0.69 (0.49–0.98)	0.035	0.64 (0.42–0.98)	0.037
LDL $\geq 2.5$ mmol/L	0.81 (0.57–1.15)	0.24	0.81 (0.53–1.23)	0.32
Fasting glycemia $\geq 7$ mmol/L	1.56 (1.09–2.22)	0.014	1.72 (1.13–2.62)	0.006
Treatment with statins	0.93 (0.63–1.38)	0.38	0.96 (0.60–1.53)	0.85
Brain natriuretic peptide $\geq 150$ ng/L	3.64 (2.37–5.60)	<0.0001	1.75 (1.09–2.80)	0.02
Clinically manifest heart failure	1.82 (1.23–2.69)	0.003	3.91 (2.50–6.11)	<0.0001
dp-ucMGP $\geq 977$ pmol/L <sup>†</sup>	1.89 (1.32–2.72)	0.001	1.88 (1.22–2.90)	0.004
<b>Model B:</b>				
Age	1.04 (1.02–1.07)	<0.0001	1.05 (1.03–1.08)	<0.0001
Male gender	1.27 (0.83–1.85)	0.21	1.31 (0.83–2.05)	0.24
Stroke as inclusion diagnosis <sup>a</sup>	2.99 (1.95–4.59)	<0.0001	2.79 (1.67–4.66)	<0.0001
Current smoking	1.06 (0.66–1.72)	0.81	0.97 (0.53–1.78)	0.92
Body mass index $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	0.74 (0.52–1.05)	0.09	0.54 (0.34–0.84)	0.007
High blood pressure	0.71 (0.51–1.01)	0.052	0.66 (0.44–1.01)	0.055
LDL $\geq 2.5$ mmol/L	0.86 (0.60–1.23)	0.41	0.87 (0.57–1.33)	0.51
Fasting glycemia $\geq 7$ mmol/L	1.55 (1.09–2.21)	0.015	1.73 (1.13–2.63)	0.011
Treatment with statins	0.93 (0.63–1.36)	0.69	0.95 (0.60–1.52)	0.84
Brain natriuretic peptide $\geq 150$ ng/L	3.70 (2.55–5.36)	<0.0001	4.28 (2.76–6.64)	<0.0001
Clinically manifest heart failure	1.89 (1.24–2.76)	0.002	1.73 (1.07–2.80)	0.026
dp-cMGP $\geq 3007$ pmol/L <sup>†</sup>	1.76 (1.18–2.61)	0.024	1.79 (1.12–2.57)	0.016

<sup>a</sup> i.e. 4th quartile.



**Fig. 2.** Age-adjusted 5-year all-cause mortality hazard ratios for increased dp-ucMGP (panel A) and dp-cMGP (panel B) levels by subgroups of potential confounders. \*BNP > 150 ng/L and/or patients with NYHA II or higher, known systolic dysfunction or history of hospitalization for heart failure; \*\*waist circumference  $\geq 102$  cm in males or  $\geq 88$  cm in females.

manifest coronary heart disease or stroke. Our results are in line with the previous reports [5,19] in the general population [5] and in patients with chronic kidney disease (CKD) [19]. First, van den Heuvel et al. [5] reported that the highest tertile of dp-ucMGP (>400) was associated with a 2.7 times higher risk of cardiovascular event (fatal or non-fatal) in subjects from a general population subjects, who were free of CVD at baseline (thus subjects with gradually lower risk than our patients). The second study was performed in CKD patients [19]. This condition in its advanced stages is known to be complicated by soft-tissue calcification. In CKD subjects, dp-ucMGP was independently correlated with degree of aortic calcification (quantified by CT). Moreover, it also reflected the kidney disease progression (i.e. was inversely associated with glomerular filtration rate). Elevated dp-ucMGP (above median, i.e. >921) predicted all-cause mortality independently on age and disease stage but not from calcification score [19]. However, the association was lost after correction for confounders in Cox regression analysis.

A second important finding of our study is that dp-ucMGP might be a stronger predictor of mortality in patients with lower cardiovascular risk estimated by classical risk factors than in high risk patients. Indeed, more robust predictive power (3 times higher) of elevated dp-ucMGP was observed in patients with CHD compared to patients with stroke (Fig. 2). A similar pattern was observed by comparison between non-smokers and smokers, younger and older patients, euglycaemic and hypoglycaemic patients. The only exception in this pattern was presence of heart failure. Elevated dp-ucMGP was associated with higher mortality risk in patients with overt (by medical history) or asymptomatic (using elevated BNP as a measure) heart failure. It is conceivable that the dp-ucMGP (or rather vascular calcification) might play a potential role in heart failure patients as additive risk factor. Ueland et al. [14] reported that patients with symptomatic aortic stenosis, who had an elevated dp-ucMGP (>950 pM) had higher mortality than those with lower concentrations of dp-ucMGP.

In our study, we also observed a positive association between a carboxylated isoform of MGP (i.e. dp-cMGP) and mortality risk. However, its predictive power disappeared when dp-ucMGP was added into the same model. To exert its anti-calcification activity, MGP should be carboxylated and therefore one would expect, that dp-cMGP would be inversely associated with vascular calcification and with mortality outcomes, while the opposite was found in our study. Available studies reported equivocal results. Dalmeijer et al. [13] reported positive association between circulating dp-cMGP and CAC (Agatston) score. Similarly, Ueland et al. [14] demonstrated that patients with calcific aortic valve stenosis showed

higher circulating levels of dp-cMGP than healthy controls. Contrary to these [13,14] and our findings, Schlieper et al. [16] in study of 188 hemodialysis patients reported that low circulating dp-cMGP was associated with more than two-times higher mortality risk. These contradictory results may be explained by the fact that carboxylation not only precedes but also stimulates MGP phosphorylation. Since our tests only recognize desphospho-MGP isoforms, the phosphorylated fractions are not detected. As long as the factors regulating MGP phosphorylation remain unknown, dp-cMGP will remain an unpredictable marker in the diagnosis of cardiovascular disease. In view of this evidence we would presently not advocate the use of dp-cMGP as a biomarker of additive cardiovascular risk. Further research is necessary to elucidate the biological mechanisms of dp-cMGP in the pathophysiology of vascular/tissue calcification.

From a clinical point-of-view it is crucial, whether vascular calcification/CVD risk estimated by dp-ucMGP represents an irreversible process and end-stage “vascular disaster” or whether increased dp-ucMGP might be targeted by specific treatment. In several epidemiologic studies [20–22] it was shown, that vitamin K<sub>2</sub> intake (assessed by dietary questionnaires) was inversely associated with coronary calcification and incident cardiovascular morbidity. In a cross-sectional study among 564 post-menopausal women, subjects in highest quartile of vitamin K<sub>2</sub> intake had lower risk of coronary calcification [20]. In a prospective cohort study of 16,057 women, each incremental 10  $\mu$ g K<sub>2</sub> dietary intake was associated with 9% reduction of CHD incidence [21]. Authors of another population-based cohort study [22] in 4807 subjects reported, that the highest tertile of vitamin K<sub>2</sub> dietary intake was associated with significantly lower risk of cardiovascular mortality and less severe aortic calcification (by 57% and 57%, resp.). Nonetheless, rather limited data are available from interventional studies. Six-week vitamin K<sub>2</sub> supplementation was followed by 17–46% decrease (by dose-dependent manner) of dp-ucMGP in hemodialysis patients [23] and supporting results were reported also in apparently healthy volunteers [24]. Recently, the data of a 3-year vitamin K<sub>2</sub> intervention study has become available, showing that vitamin K<sub>2</sub> supplementation is effective on decreasing arterial stiffening (Braam et al., unpublished results). Nonetheless, at this time there are no data showing that vitamin K supplementation may affect cardiovascular mortality. Moreover, ongoing trials are realized almost exclusively in the setting of advanced chronic kidney disease.

We might only speculate whether dp-ucMGP can serve as the biomarker of calcification and potentially replace the EB-CT/MB-CT techniques. It is obvious, that using the biomarker is far less

expensive and technically demanding (we are comparing simple laboratory estimation against rather expensive high-tech device) and thus, despite probably lower sensitivity, it could turn out to be more cost-effective. Currently, the clinical utility value of EB-CT or MD-CT is limited to a non-invasive scanning in asymptomatic subjects with intermediate cardiovascular risk, in whom the positive finding should lead to their re-classification into high-risk category and subsequent management [2]. The biomarker may potentially play the same role in the improvement of risk prediction, however, due to its assumed higher cost-effectiveness in much larger scale and perhaps also in subjects in low cardiovascular risk. Further studies comparing both methods are needed to definitively answer this question.

Our study has several limitations. First, the information about cause of death is based on ICD-10 codes declared in death certificates. Because several patients died at home, we were not able to ascertain every death cause. Therefore, the cardiovascular mortality rate (but not the all-cause mortality) may be biased (over rated?). Furthermore, we did not have information on non-fatal vascular events. Second, we have also no data available on vitamin D status, which is an important factor of calcium homeostasis and recognized cardiovascular risk factor [25]. It is generally assumed, that pathophysiological consequences of low D vitamin status also involves vascular calcification [26]. Moreover, several possible synergies between vitamin K and vitamin D metabolism were described regarding bone and tissue calcification. Namely, the promoter region for the MGP gene contains a 1,25-OH-D<sub>3</sub> responsive element, regulating its transcription [27]. However, in the paper of van den Heuvel et al [5], mortality risk was independent of 25-OH-D vitamin concentrations and therefore we may presume the same in our setting. Third, no data on nutritional intake of vitamin K were available. Vitamins K<sub>1</sub> and K<sub>2</sub> can be directly measured in the plasma, but their levels do not correlate with vitamin K-dependent functions. Osteocalcin ratio (OCR, a ratio between uncarboxylated and carboxylated osteocalcin) is frequently used as functional surrogate of vitamin K status. Dalmeijer et al. [13] found a strong correlation between OCR and dp-ucMGP circulating levels (indicating inverse relation between dp-ucMGP and vitamin K functional status) but not with nutritional intake of K vitamin (assessed by food questionnaire). Therefore, high dp-ucMGP value probably serves as better indicator of poor vitamin K status than data based on dietary-intake questionnaires. In our study, warfarin treated patients had significantly higher dp-ucMGP concentration than those not using warfarin (median concentration 1902 vs. 731 pmol/L). This finding reflects the suppressed vitamin K functional status in warfarin treated patients (a pharmacological mechanism of this drug).

On the other hand, our study has several strengths. Our well-defined study population was larger than other cohorts [5,13,14,16]. Moreover, we but not others [14,19] measured both desphospho-carbo and uncarboxylated MGP species.

## 5. Conclusions

In agreement with previous studies performed in the general population and in patients with chronic kidney disease, we confirmed in our sample of stable patients with overt cardiovascular disease that elevated dp-ucMGP is associated with a substantially higher mortality rate. Therefore, we propose that this factor may serve as a marker for estimation of CVD risk. Further research is needed to ascertain whether supplementation with vitamin K<sub>2</sub> – increasing rate of carboxylation of MGP and thus decreasing inactive dp-ucMGP levels—leads to the regression of vascular calcification and subsequently to lower mortality/morbidity risk.

## Conflicts of interest

None.

## Funding

The present study was supported by Internal Grant Agency of Ministry of Health, (grant NT 13186 and NT 12102), Charles University Research Fund (project P36) and by IDS Plc., Boldon, UK.

## Acknowledgment

The clinical part of the project was supported by Internal Grant Agency of Czech Ministry of Health (grant no. NT 13186 and NT 12102) and by Charles University Research Fund (project number P36). The authors are grateful to IDS Plc. realizing free of charge laboratory estimation of MGP's. We would like to acknowledge the hard work of all investigators in the Czech Republic, who participated in EUROASPIRE III and EUROASPIRE III-stroke surveys.

## References

- [1] Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
- [2] Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation clinical expert consensus task force (ACCF/AHA writing committee to update the 2000 expert consensus document on electron beam computed Tomography) developed in collaboration with the society of atherosclerosis imaging and prevention and the society of cardiovascular computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378–402.
- [3] Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1285–92.
- [4] Schurgers LJ, Cranenburg ECM, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemostasis* 2008;100:593–603.
- [5] van den Heuvel EG, van Schoor NM, Lips P, Magdeleyns EJ, Deeg DJ, Vermeer C, et al. Circulating uncarboxylated matrix Gla protein, a marker of vitamin K status, as a risk factor of cardiovascular disease. *Maturitas* 2014;77:137–41.
- [6] Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1504–10.
- [7] Shanahan CM, Proudfoot D, Farzaneh-Far A, Weissberg PL. The role of Gla proteins in vascular calcification. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1998;8:357–75.
- [8] Price PA, Urist MR, Otawara Y. Matrix Gla protein, a new gamma-carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;117:765–71.
- [9] Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinerio CJ, Loyer E, Behringer RR. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386:78–81.
- [10] Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ, Magdeleyns EJ, Schoonbrood TH, Landewé RB, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemostasis* 2010;104:811–22.
- [11] Schurgers LJ, Spronk HM, Skepper JN, Hackeng TM, Shanahan CM, Vermeer C, et al. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J Thromb Haemostasis* 2007;5:2503–11.
- [12] Theuvsissen E, Smit E, Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv Nutr* 2012;3:166–73.
- [13] Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Vermeer C, Magdeleyns EJ, Schurgers LJ, Beulens JW. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. *J Nutr Biochem* 2013;24:624–8.
- [14] Ueland T, Gullestad L, Dahl CP, Aukrust P, Aakhus S, Solberg OG, et al. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. *J Intern Med* 2010;268:483–92.
- [15] Ueland T, Dahl CP, Gullestad L, Aakhus S, Broch K, Skårødal R, et al. Circulating levels of non-phosphorylated undercarboxylated matrix Gla protein are

- associated with disease severity in patients with chronic heart failure. *Clin Sci* 2011;121:119–27.
- [16] Schlieper G, Westenfeld R, Krüger T, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Brandenburg VM, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix Gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:387–95.
- [17] Mayer Jr O, Simon J, Galovcová M, Hrbková J, Bruthans J, Belohoubek J, et al. The quality of secondary prevention of coronary heart disease in Czech patients in the EUROASPIRE III survey. *Cor Vasa* 2008;50:156–62.
- [18] Bruthans J, Mayer Jr O, Simon J, Galovcová M, Hrbková J, Belohoubek J, et al. The standard of secondary prevention of stroke in Czech patients in the EUROASPIRE III study – stroke specific module. *Cor Vasa* 2008;50:446–54.
- [19] Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, et al. The circulating inactive form of matrix Gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:568–75.
- [20] Beulens JW, Bots ML, Atsma F, Bartelink ML, Prokop M, Geleijnse JM, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis* 2009;203:489–93.
- [21] Gast GC, de Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JW, Geleijnse JM, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:504–10.
- [22] Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, van der Meer IM, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004;134:3100–5.
- [23] Caluwé R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS. Vitamin K<sub>2</sub> supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant*; 2013. published online, PMID: 24285428.
- [24] Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Magdeleyns E, Ahmed N, Vermeer C, Beulens JW, et al. The effect of menaquinone-7 supplementation on circulating species of matrix Gla protein. *Atherosclerosis* 2012;225:397–402.
- [25] Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174–80.
- [26] Zittermann A, Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med* 2008;29:423–32.
- [27] Farzaneh-Far A, Weissberg PL, Proufoot D, C.M.. Transcriptional regulation of matrix Gla protein. *Z Kardiol* 2011;90:38–42.