

1-2
2024/163

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Polypragmazie a jak jí předcházet
Hartinger J. M., Bobek D. L.

Lékové interakce
– rizika u pacientů s polypragmazií
Russ K., Vaňková T.

Akatizie – častý, ale obtížně rozpoznatelný
nežádoucí účinek? Voláková J.

Je obezita a malnutrice u geriatrických pacientů
problémem z hlediska dávkování analgetik?
Dvořáčková E.

Intenzivní léčba závislosti na tabáku
v Česku v letech 2010–2022 Zvolská K. et al.

Geografie zdraví – průzkum prostorových
nerovností ve zdraví v Česku Hübelová D. et al.

Lesk a bída zdravotních obvodů Šimčík A.



Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z. s.

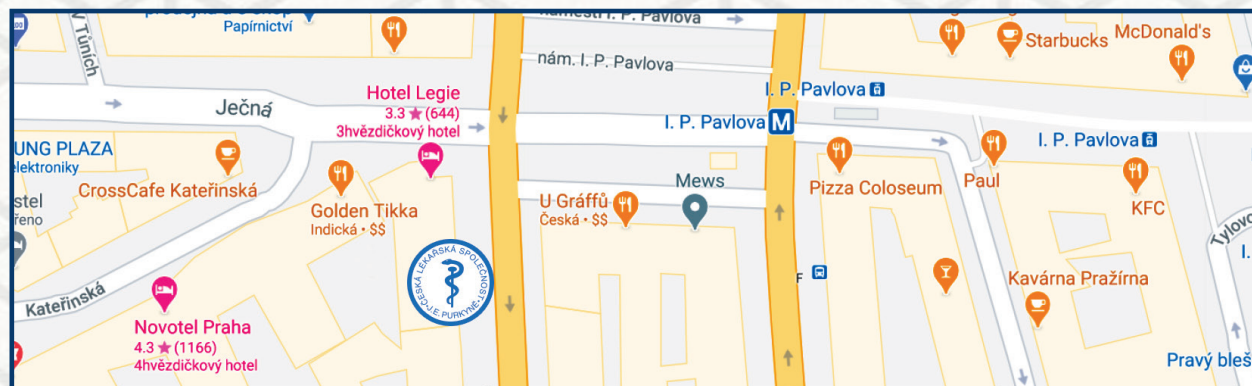


Potřebujete uspořádat konferenci, seminář nebo společenské setkání?

Využijte ideální školicí prostory v Lékařském domě České lékařské společnosti J. E. Purkyně. K dispozici je vám velký přednáškový sál s dalšími prostory, možnost občerstvení a menší konferenční místnost.



**Česká lékařská společnost J. E. Purkyně | Sokolská 31 | CZ-120 26 Praha 2
Tel.+420-224266217 | Fax+420-224266206 | e-mail:hs@cls.cz | www.cls.cz**



VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

OBSAH

Přehledové články

- Hartinger J. M., Bobek D. L. Polypragmatie a jak jí předcházet 3
Russ K., Vaňková T. Lékové interakce – rizika u pacientů s polypragmatii 9
Pilková A. Možné přístupy v hodnocení adherence 18
Voláková J. Akathisie – častý, ale obtížně rozpoznatelný nežádoucí účinek? 24
Dvořáčková E. Je obezita a malnutrice u geriatrických pacientů problémem z hlediska dávkování analgetik? 32
Králíková E et al. 30 let Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku (SLZT) 49

Původní práce

- Hasmanová Marhánková J. et al. Vnímání rizika antibiotické rezistence a znalost principů racionální ATB preskripce mezi českými praktickými lékaři – závěry z pilotního šetření 38
Zvolská K. et al. Intenzivní léčba závislosti na tabáku v Česku v letech 2010–2022 44
Hübelová D. et al. Geografie zdraví – průzkum prostorových nerovností ve zdraví v Česku 53
Šimčík A. Lesk a bída zdravotních obvodů 65

Dějiny lékařství

- Kalivoda I. Tomáš Šidlo – zapomenutý laryngolog zemřel před 110 lety ve Vídni 76
Svačina Š., Sucharda P. 40 let od úmrtí profesora Josefa Charváta 79

Osobní zprávy

- 80

CONTENTS

Review articles

- Hartinger J. M., Bobek D. L. How to prevent polypharmacy 3
Russ K., Vaňková T. Drug interactions – risks in patients with polypharmacy 9
Pilková A. Possible approaches to adherence assessment 18
Voláková J. Akathisia – common but often underrecognized or misdiagnosed adverse effect? 24
Dvořáčková E. Is obesity and malnutrition in geriatric patients a problem in terms of analgesic dosing? 32
Králíková E et al. 30 years of the Czech Society for the Treatment of Tobacco Dependence 49

Original articles

- Hasmanová Marhánková J. et al. Perception of the risk of antibiotic resistance and knowledge of the principles of rational antibiotic prescription among Czech general practitioners – findings from a pilot survey 38
Zvolská K. et al. Intensive treatment of tobacco dependence in the Czech Republic 2010–2022 44
Hübelová D. et al. Health geography – territorial differentiation of health inequalities in the Czech Republic 53
Šimčík A. The splendour and misery of health districts 65

History of medicine

- Kalivoda I. Tomáš Šidlo – the forgotten laryngologist died 110 years ago in Vienna 76
Svačina Š., Sucharda P. 40 years since the death of professor Josef Charvát 79

Personal news

- 80

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Praha, 2024

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

On-line verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Redaktoři:

Mgr. Martin Čermák, Mgr. Olga Štajnrtová

Vydává: Česká lékařská společnost

Jana Evangelisty Purkyně, z. s.

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Výroba a tisk:

Ocean Design

Inzerce:

ČLS JEP, z. s.

Sokolská 31, 120 00 Praha 2

tel.: +420 224 266 223

e-mail: nto@cls.cz; czma@cls.cz

V ČR rozšiřuje: Nakladatelství Olympia, s. r. o.
Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.

Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA

Infolinka: 0800 188 826, www.ipredplatne.sk

e-mail: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

Vychází: 8× ročně

Předplatné: na rok pro ČR je 800,00 Kč,
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

Informace o předplatném podává

a objednávky předplatitelů přijímá:

ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,

tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

Rukopis byl předán do výroby 18. 4. 2024.

Zaslané příspěvky se nevracejí.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením. Articles published in the Journal of Czech Physicians are subject to double review.

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování

v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem,

ať již mechanickým nebo elektronickým,

včetně pořizování fotokopíí, nahrávek,

informačních databází na mechanických

nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských

práv a vydavatelského oprávnění

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:

www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

Vážené kolegyně, vážení kolegové,
v právě dokončeném dvojčísle *Časopisu lékařů českých* je hlavním tématem klinická farmacie. Ta již dávno není popelkou klinické medicíny, ale získala své pevné místo v komplexní péči o nemocné na lůžkových odděleních nejen fakultních nemocnic.

Hned tři z příspěvků předních klinických farmaceutů a farmakologů se týkají polypragmatie – jednoho z nejzávažnějších problémů farmakoterapie obecně. Podávání většího počtu léků současně nemůže být automaticky považováno za něco negativního, nebo dokonce nesprávného. Nejčastější a z hlediska zdraví populace nejvýznamnější choroby jsou chronické a vyžadují dlouhodobou medikamentózní, většinou kombinovanou terapii. Pokud si jako modelovou situaci vezmeme třeba nemoci sdružené v tzv. metabolickém syndromu, snadno se dopočítáme minimálně pěti, ale i osmi plně indikovaných účinných látek. A to často ti samí pacienti ještě potřebují antiarytmika, antikoagulancia, analgetika... Tento souběh nepochybně zvyšuje pravděpodobnost (riziko) nežádoucích účinků i lékových interakcí, ale prostě

nelze některou nemoc neléčit. Co však lze a je zapotřebí, je identifikovat neindikované a neúčinné přípravky, zamezit duplicitám a nahradit více léků kombinovanými přípravky, které zvyšují adherenci pacientů k navržené léčbě.

Také další dvě témata – nežádoucí účinky a rezistence k antibiotikům – patří k zásadním problémům farmakoterapie.

Z ostatního obsahu upozorňuji na zevrubné zpracování problematiky zdravotních obvodů – u nás právem zatracených, ale jinde stále fungujících.

Během několika málo týdnů odešlo hned několik významných postav české medicíny; tři z nich jsem znal osobně. Profesor Přemysl Frič byl skutečnou legendou české gastroenterologie, ještě po devadesátce řešil výzkumné úkoly a účastnil se mezinárodních kongresů. A profesorka Kyra Michalová sice nebyla lékařka, ale v oblasti nádorové cytogenetiky byla pro řadu lékařských fakult a dalších institucí zakladatelskou osobností.

Petr Sucharda

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda redakční rady
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
Ústav biofyziky 1. LF UK a 4. interní klinika
1. LF UK a VFN
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM,
FESIAC
Klinika anesteziologie, resuscitace
a intenzivní medicíny LF UK a FNHK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

MUDr. Otto Herber
Ordinace praktického lékaře pro dospělé
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.
1. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Osteologické centrum LF UK a FNHK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šebková
Ordinace praktického lékaře pro děti a dorost
Strážnická 36, 323 00 Plzeň 1

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH
Regionální výbor WHO pro Evropu
Ústav pro zdravotní gramotnost, z. ú.
Sokolská 31, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní
diagnostiky 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

MUDr. David Zogala, Ph.D.
Ústav nukleární medicíny 1. LF a UK VFN
U Nemocnice 5, 128 08 Praha 2

Polypragmazie a jak jí předcházet

Jan Miroslav Hartinger, Daniel Laurus Bobek

Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. čes. 2024; 163: 3–8

SOUHRN

Polypragmazie je v současné době závažný problém, který je spojen nejen se snížením adherence, ale i s častější hospitalizací a vyšší mortalitou. Intervenci, které by výskyt polypragmazie omezily, se věnuje WHO v rámci kampaně *Medication Without Harm*, ale i různé iniciativy, jako Mezinárodní skupina pro omezení použití nevhodných léčiv a polypragmazie (IGRIMUP) nebo kampaň *Choosing Wisely*. Správný přístup k řešení polypragmazie spočívá v prevenci, tedy nepředepisování zbytečných léčiv a časovém omezení léčby, pokud není zamýšlena jako celoživotní. Dále v cíleném vyhledávání pacientů s polypragmazií a v cílené intervenci pomocí tzv. depreskripce. Pro správné a uvážené vedení depreskripce je dostupná řada postupů, od seznamů nevhodných léčiv (Beersova kritéria, STOPP/START ad.) po komplexní metody vyhodnocování významu jednotlivých léků v medikaci pacienta, pomocí kterých lze vyhledat nejvhodnější kandidáty k depreskripci (index vhodnosti léků, algoritmus dobré paliativní geriatrické praxe a mnohé další).

V rámci hodnocení účinnosti farmakoterapie vždy ověřujeme, zda je dosaženo účinku, pro který je lék předepsán, zda indikace trvá v čase, kontrolujeme dávkování a také, zda pacient léčbu chápe. Tím se snažíme eliminovat farmakoterapii s velice malým či žádným benefitem pro konkrétního pacienta. S tímto relativně časově náročným procesem může významně pomoci klinický farmaceut nebo farmakolog.

KLÍČOVÁ SLOVA

depreskripce, index vhodnosti léků, *Choosing Wisely*, low value care

SUMMARY

Hartinger J. M., Bobek D. L. How to prevent polypharmacy

Polypharmacy is currently a serious problem that causes decrease in adherence and increased number of hospitalizations and mortality. WHO addresses polypharmacy in the Medication Without Harm campaign. Other initiatives that deal with polypharmacy are the International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP) and Choosing Wisely campaign.

The correct approach to address polypharmacy consists of its prevention, i.e. not prescribing inappropriate or unnecessary medication and providing clear timeframe for medication that should not be continued life-long. Further on we should actively seek patients suffering from polypharmacy and intervene it by deprescription. Correctly provided deprescription can be done by means of various tools beginning from simple lists of inappropriate drugs (Beers criteria, STOPP/START) to more comprehensive approaches that evaluate the importance of each particular drug in patient's medication list and help to identify the least important ones that are candidates for deprescription (Medication Appropriateness Index, Good Palliative Geriatric Practice Algorithm and others).

When evaluating the appropriateness of pharmacotherapy, we always check if the treatment aim is achieved, if the indication persists, appropriateness of dosing and if the patient understands the pharmacotherapeutic regimen. By this approach we try to eliminate the pharmacotherapy with very low or no benefit for particular patient. Clinical pharmacist or pharmacist can significantly help with this time-consuming process.

KEYWORDS

deprescription, Medication Appropriateness Index, *Choosing Wisely*, low value care

ÚVOD

Se stoupající morbiditou přibývá u jednotlivých pacientů i počet léků, které užívají. Přitom stoupá počet interakcí, nežádoucích účinků (NŮ) a hospitalizací spojených s farmakoterapií (1, 2). Lze říci, že pokud jsou dva pacienti s podobnou zátěží různými chorobami léčení úspěšně různým počtem léků, větší prospěch má pacient, který užívá léků méně, což prokázala korejská kohortová studie na základě dat od více než 3 milionů pacientů starších 65 let. V této studii byli pacienti s větším množstvím léků častěji hospitalizováni a měli vyšší mortalitu i s přihlédnutím k jejich komorbiditám (měřeno podle Charlsonova indexu komorbidity) (3).

Proto je namísto polypragmazií věnovat pozornost a Světová zdravotnická organizace (WHO) ji uvádí jako jednu ze 3 klíčových oblastí řešení v rámci iniciativy *Medication Without Harm* z roku 2017, která se snaží snížit počet případů, kdy je pacient poskytovanou farmakoterapií poškozen (4).

Vznikají i různé další iniciativy, které se snaží eliminovat nadbytečnou a zatěžující péči, včetně zbytečné polypragmazie, například celosvětová iniciativa *Choosing Wisely*, která se snaží eliminovat tzv. *low value care*, včetně nadbytečných diagnostických a farmakoterapeutických postupů (5).

Podle klinických studií se takový typ péče s velice malým benefitem zjišťuje až u 30 % nemocných starších 75 let, kteří vyhledají lékařskou pomoc (údaje z kanadské Alaberty a z USA). Je velice zajímavé, že v případě snahy o omezení této zbytečné péče pomocí restriktivního financování dochází nejen k redukci *low value care*, ale obecně veškeré péče, tedy i péče, kterou lze označit za užitečnou. Nejedná se tedy o důsledek příliš liberální úhradové politiky, ale spíše o individuální rozhodování jednotlivých specialistů, které je třeba ovlivnit. Probíhají tak snahy o změnu „kultury“ ordinace a preskripce a o širší diskusi na toto téma mezi odborníky (6).

Nežádoucí účinky a rizika polypragmazie shrnuje tab. 1. Jedním ze zásadních problémů je zhoršení adherence. Bylo prokázáno, že polovina pacientů, kteří užívají ≥ 4 léky, neužívá všechny správným způsobem (1). Odtud také nejčastější definice polypragmazie jako užívání více než 4 léků (2). Polypragmazie tak úzce souvisí s *compliance* a s účinností farmakoterapie. Některé situace (např. stav po infarktu myokardu nebo srdeční selhávání) sice jasně vyžadují podání více léčiv najednou a polypragmazie tak nemusí nutně být chybou, musí však splňovat následující kritéria (1):

- Léky jsou předepsány za konkrétním terapeutickým účelem, se kterým souhlasí i pacient.
- Terapeutické cíle jsou buď dosaženy, nebo se jejich dosažení očekává.
- Farmakoterapie je optimalizována tak, aby byla minimální šance rozvoje NÚ: dávka, výběr lékové skupiny, výběr léku v anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) skupině.
- Pacient je motivován a schopen léky užívat tak, jak jsou předepsány.

Zdá se až zbytečné tato kritéria uvádět, neboť popisují základní principy smysluplné léčby, přesto však k jejich porušování dochází až nečekaně často. Setkáváme se tak se situacemi, kdy (1):

- Není spolehlivý důkaz o účinnosti léčiva, resp. o jeho prospěchu pro pacienta (např. většina případů podávání teofylinu, naftidofurylu, sulodexidu).
- Pokračujeme v terapii, i když lék nemá účinek (rotujeme na další lék bez ukončení terapie lékem předchozím).
- Propadáme tzv. terapeutické iluzi, kdy přeceňujeme vliv předepsaného léku na zlepšení stavu pacienta, i když některé příznaky se mohou zmírnit bez ohledu na předepsanou terapii (5).
- Jsou podávány léky, které neadekvátně zvyšují riziko rozvoje NÚ (např. všeobecná nadměrná preskripce inhibitorů protonových pump) (7).
- Pacient odmítá / není schopen léky užívat (některé terapeutické režimy a míra polypragmatie zcela evidentně nejsou zvládnutelné, přesto se s nimi setkáváme).
- Pacient naopak lpí na zbytečné léčbě (proto by neměla být vůbec zahajována).

Polypragmatie je tedy závažný problém, který nějak vzniká, je minimálně zčásti preventabilní a pro který může být použita pragmatika intervence ve chvíli, kdy k němu došlo.

PREVENCE POLYPRAGMATIE

V rámci prevence polypragmatie bychom měli myslet na možnost způsobení nechtěné „preskripční kaskády“ a vyhnout se vyvolání závislosti na lécích, vůči kterým vzniká tolerance (ztrácejí účinek). Dále bychom neměli předepisovat léky, které nemají prokázaný účinek a kriticky hodnotit reálný přínos léčby a samotný vývoj onemocnění, tedy neupadat do terapeutické iluze.

Preskripční kaskáda představuje předepsání léku kvůli NÚ jiného léku. V některých případech jsou tyto postupy vědomé a opodstatněné (např. prevence osteoporózy při léčbě vysokodávkovanými steroidy), nicméně někdy může být

souvislost podání léku s rozvojem nežádoucího účinku méně zřejmá (7–10). Místo úpravy dávek/ukončení podávání léku, který příznak způsobuje, přidáváme další a další léky. K tomu přispívá skutečnost, že některé léky mají biologický poločas eliminace několik dní i delší. Koncentrace léků potom dlouhou dobu pomalu stoupají, než dosáhnou ustáleného stavu, a k rozvoji NÚ může dojít až nějakou dobu po zahájení jejich podávání. To vede k přehlédnutí souvislosti mezi zahájením terapie daným léčivem a jeho NÚ a k úvaze o novém symptomu, který je třeba léčit novým lékem. Zároveň u takového léku po krátkodobém přerušení jeho podávání nemusí dojít k rychlému zlepšení stavu, neboť se vylučuje z těla několik dní či týdnů. Například několik dní trvá, než ustoupí nevolnost po ukončení terapie donepezilem, který má biologický poločas eliminace cca 70 hodin (11). Podobné to rovněž bude například se zácpou po podávání solifenacinu. Jako ukázky zjevných i složitějších preskripčních kaskád lze uvést následující případy (7–10):

- U pacientů s demencí, kteří iniciálně netrpěli močovou inkontinencí, existuje po zahájení terapie centrálními inhibitory acetylcholinesterázy (donepezil, galantamin, rivastigmin) vyšší pravděpodobnost, že jim bude předepsán anticholinergní lék na terapii močové inkontinence, která je běžným nežádoucím účinkem centrálních inhibitorů acetylcholinesterázy.
- Otoky po terapii blokátory kalciových kanálů jsou léčeny diuretiky.
- Kašel po podání inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) je léčen antitusikem (např. i samotným pacientem pomocí volně prodejných léků). Kašel po podání ACEi se může projevit po delší době terapie, proto nemusí být léku přičítán.
- Ortostatická hypotenze po ropinirolu předepsaném na syndrom neklidných nohou, která je léčena midodrinem.
- Anticholinergika v terapii močové inkontinence nebo verapamil zpomalují peristaltiku a způsobují zácpu, která je následně léčena laxativy.

Dále bychom neměli dlouhodobě předepisovat **léky, které časem ztrácejí účinek, vyvolávají toleranci a závislost** (např. benzodiazepiny nebo z-hypnotika). Ukazuje se, že tyto léky mohou způsobit chronické problémy, které přetrvávají i po ukončení jejich podávání, včetně poruch paměti a kognitivního deficitu, který následně může vést k preskripční kognitivní (12). Svým způsobem ale závislost vyvolávají i inhibitory protonových pump (PPI), kdy ukončení jejich podávání doprovází rebound fenomén. Pacient má po ukončení terapie potřebu obnovit užívání při pyróze vzniklé kvůli reaktivní hyperplazii parietálních buněk, která postupně odeznívá až

Tab. 1 Rizika spojená s polypragmatíí (2)

1. nežádoucí účinky a/nebo lékové interakce
2. snížená adherence k léčbě
3. zhoršení onemocnění vlivem léku použitého pro léčbu jiného onemocnění
4. rozvoj kognitivního deficitu/deliria (např. benzodiazepiny, anticholinergika)
5. hubnutí, rozvoj malnutrice (větší množství léčiv snižuje chuť k jídlu)
6. pády (benzodiazepiny, antipsychotika, opioidy, diuretika, alfablokátory, centrální antihypertenziva, sedativní antihistaminika...), zlomeniny krčku kosti stehenní
7. rozvoj močové inkontinence (kognitiva – centrální inhibitory acetylcholinesterázy)
8. imobilizace, hospitalizace, umístění do zařízení dlouhodobé péče
9. snížení kvality života
10. úmrtí

14 dní. Proto by mělo být podávání PPI ukončováno postupně a pacient by měl být informován o tom, že zhoršení příznaků je pouze přechodné (13).

Prohřeškem proti racionální terapii je rovněž užívání **přípravků bez doloženého účinku**. Mezi takové patří typicky nootropika, jako je extrakt z jinanu dvojlaločného (*Ginkgo biloba*) (14, 15), piracetam (16) a další, pentoxyfilin, který se nevyskytuje v žádných doporučeních odborných společností a podobně. K užívání neúčinných přípravků často přispívá sám pacient nebo jeho rodina pořizováním velkého množství potravinových doplňků. Nastává situace, kdy se pacient sám neorientuje v tom, jaké léky jsou pro něj významné, a jaké zbytné. Zpravidla tak vznikají různé laické interpretace mechanismů účinku léčiv a z toho plynoucí upouštění od terapie často i životně důležitými léky, zatímco potravinové doplňky jsou stále preferovány.

DEPRESKRIPCE POLYPRAGMAZIE

Pokud je již polypragmázie rozvinutým problémem, je vhodné aktivně zasáhnout. Zásadním nástrojem pro redukci polypragmázie je tzv. **depreskripce**, tedy plánované ukončení podávání léku nebo redukce dávky léku, který může pacienta poškozovat nebo pro něj již není potřebný. Depreskripce by měla být součástí pravidelné revize farmakoterapie poskytované ideálně každému pacientovi s polypragmázií, případně vybraným skupinám pacientů (2).

U seniorů lze pro vytipování nevhodného nebo nejméně vhodného léku ve farmakoterapii aplikovat některá z doporučení týkajících se léků nevhodných ve stáří. Jedná se především o všeobecná kritéria STOPP/START (*Screening Tool of Older People's Potentially Inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment*) (17), případně kritéria STOPPFall (*Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk*) zaměřená na prevenci pádů (18) nebo Beersova kritéria

(19). Kromě toho lze u pacientů trpících deliriem nebo nově vzniklým kognitivním deficitem spočítat tzv. anticholinergní zátěž (*anticholinergic burden*) (20). Vyšší anticholinergní zátěž je spojena s vyšším rizikem rozvoje deliria. Zároveň tím zjistíme, které léky bychom se měli pokusit z terapie vyloučit či je nahradit, abychom tuto zátěž snížili. Uvedené nástroje mají umožnit vytipování potenciálně nevhodných léků, je však nutné je používat vždy individuálně, tj. podle potřeb a preferencí pacienta, a měly by sloužit pouze jako nástroj komplexnější revize farmakoterapie, nikoliv být aplikovány mechanicky bez rozmyslu.

Pro provedení takové komplexní revize byla vyvinuta celá řada metodik pomáhajících najít léky, které mají pro pacienta malý význam nebo nemají význam žádný. Mezinárodní skupina pro omezení použití nevhodných léčiv a polypragmázie (IGRIMUP – *International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy*) uvádí celkem 9 různých postupů, z nichž některé jsou spolehlivě validovány a snižují výskyt lékových NÚ. Tyto nástroje se při snaze o řešení polypragmázie u polymorbidního pacienta snaží najít určitý odstup od přístupu zaměřeného na léčbu jednotlivých chorob, který nám často předkládají doporučené postupy jednotlivých odborných společností (*single disease evidence-based guidelines*), a přejít ke komplexnějšímu přístupu, kdy léčíme pacienta, a ne pouze jednotlivé jeho choroby (2). V následujícím textu popisujeme některé z nich. Je zřejmé, že tyto přístupy nelze aplikovat mechanicky a vyžadují dostatek času. V případech rozsáhlejších změn v medikaci je třeba je uskutečňovat postupně a při opakovaných kontrolách.

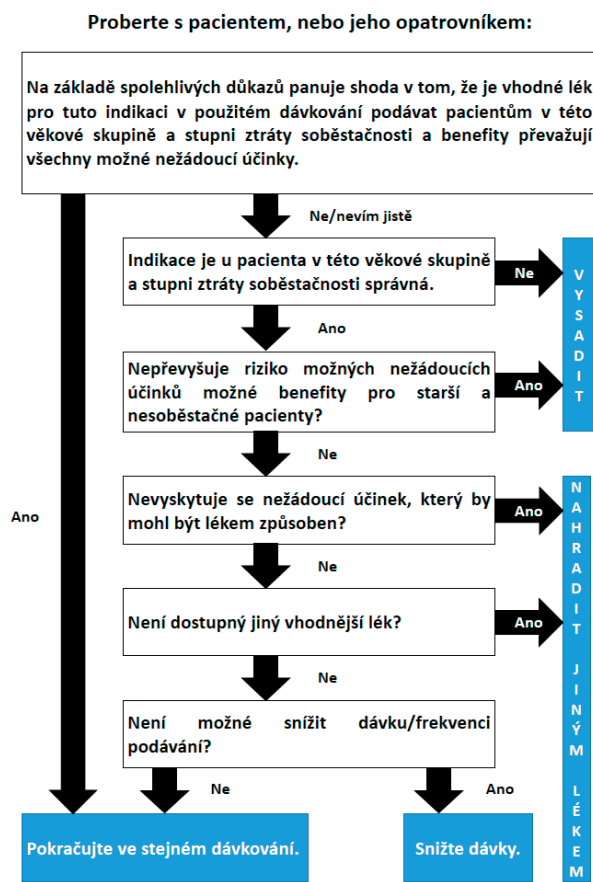
Jedním takovým komplexním postupem je použití tzv. **indexu vhodnosti léků** (*Medication Appropriateness Index*), při kterém se komplexně zhodnotí veškeré léky pacienta podle validovaného seznamu kritérií. Jeho originální znění je uvedeno v tab. 2 (21) a byl upraven pro řadu prostředí a národních specifik (22, 23). V tomto dotazníku se pro jednotlivé léky,

Tab. 2 Index vhodnosti léků (*Medication Appropriateness Index*) (21)

Je pro lék (stále) indikace?
Je lék účinný?
Je lék podáván ve správné dávce?
Je pacient vybaven správnými pokyny pro užívání léku?
Jsou tyto pokyny praktické?
Vyskytují se klinicky významné lékové interakce?
Vyskytují se klinicky významné interakce léku s nemocí/stavem pacienta?
Nevyskytují se lékové duplicity?
Je vhodná délka terapie?
Neexistuje levnější alternativa?

Tab. 3 9 otázek pro zhodnocení polypragmázie (24)

Otázka	Poznámka
Jsou všechna léčiva v medikaci pacienta nezbytná?	pentoxyfilin, nootropika...
Nejsou některá z těchto léčiv kontraindikovaná u starších pacientů?	Beersova kritéria, kritéria STOPP/START
Nejsou přítomné duplicity?	nemusejí být vždy zjevné (např. tiaprid + metoklopramid)
Užívá pacient nejnižší účinnou dávku?	down-titrace analgetik...
Neléčíme jedním lékem NÚ dalšího léku?	preskripční kaskády
Nelze léčebný režim zjednodušit?	polykomponentní přípravky, léky na více symptomů/indikací, léky s méně frekventním dávkováním
Nejsou přítomné lékové interakce?	
Je pacient adherentní?	50 % pacientů neužívá více než 4 léky správně
Neužívá pacient volně prodejné produkty nebo léky někoho jiného?	



Obr. 1 Algoritmus dobré paliativní geriatrické praxe (25)

kteří pacient užívá, u každé otázky zapíše hodnocení od 1 (vhodný) do 3 (nevhodný). Po sečtení bodů je možno určit potenciálně nejméně vhodný lék (nejvyšší skóre) a zvážit jeho depreskripci (2).

O něco obecnější jsou doporučení pro revizi farmakoterapie u starších pacientů založená na 9 otázkách, které s krátkými komentáři, respektive příklady, uvádíme v tab. 3 (24).

Dalším postupem je **algoritmus dobré geriatrické paliativní praxe**, který se snaží ukončit podávání co nejvíce léků, které nejsou pro pacienta zcela nezbytné (obr. 1). Aplikací tohoto postupu v domovech seniorů došlo po ukončení podávání průměrně 2,8 léku k redukci mortality a převozů do zařízení akutní péče. V domácím prostředí pak po ukončení podávání průměrně 4,4 léku došlo ke zlepšení kvality života a pouze 2 % z těchto léků bylo potřeba do medikace vrátit (2, 25).

Pro úplnost uvedme, že léková duplicita (tab. 1 a 2) nemusí nutně být na první pohled zřejmá (např. dva různé betablokátory). Často totiž vnímáme pro dva léky různé indikace, ale *de facto* mají stejný mechanismus účinku a klinickým účinkem se překrývají. Nemá smysl kombinovat tiaprid a metoklopramid, neboť se jedná o strukturně velice podobné blokátory dopaminu, stejně jako kodein proti kašli nemá smysl podávat pacientovi, který je léčen jiným opioidem (fentanyl, oxycodon...). Tab. 2 uvádí také další důležitý nástroj, který může kromě depreskripce významně zjednodušit farmakoterapii pacienta a zvýšit jeho adherenci. Jedná se o maximální využití polykomponentních přípravků (antihypertenziva

a hypolipidemika, perorální antidiabetika, inhalační bronchodilatancia a kortikosteroidy, antiparkinsonika...). Dále je vhodné použití léků s méně frekventním dávkováním (např. telmisartan vs. losartan). V těchto případech se však nejedná o skutečnou redukci polypragmatie, ale pouze o redukci počtu užívaných tablet. Další možností je výběr vhodného léku k pokrytí více symptomů (např. pregabalin na neuropatickou bolest a úzkostnou poruchu).

Jak již bylo řečeno výše, rozsáhlé změny ve farmakoterapii a depreskripci více léků nelze vždy provést najednou. U některých léčiv bude situace jasná – jedná se o zbytečné léky nebo potravinové doplňky, které nemají v medikaci pacienta žádný význam. Takové jsou běžně z medikace vylučovány i při hospitalizacích a naším úkolem bude vysvětlit pacientovi, že se nemá k těmto přípravkům již vracet. Naproti tomu v některých případech budeme testovat, zda se nejedná o „terapeutickou iluzi“ nebo preskripční kaskádu. U těchto léčiv je vhodné vytvořit plán postupných úprav farmakoterapie a neprovádět všechny navrhované úpravy najednou. Místem, kde je prostor k tomu se těmto postupům věnovat, může být například ambulance klinického farmaceuta či farmakologa.

V případě užívání velkého množství tablet se pacient může dostat do situace, kdy nevládne po nějakou dobu všechny předepsané léky užívat (např. při gastroenteritidě). Zpravidla potom dochází k samovolné „depreskripci“ pacientem, což může vést k vyřazení životně důležitých léků z terapie na úkor léků, o kterých se pacient sám domnívá, že „jsou zdravé“. To jsou typicky různé vitamínové doplňky, nootropika a další. V takových případech se naplno ukazuje, že neuváženou preskripci zbytečného léku vedeme nepřimo pacienta k tomu, aby v budoucnu sám některý z léků, který je pro něj důležitý, přestal užívat. V ideálním případě by tedy pacient měl být vybaven medikačním listem, tedy seznamem léků a jejich dávkováním, kde nechybí kromě indikací a obecných pokynů k jejich užívání ani informace o případné možnosti léčbu na krátkou dobu přerušit (tzv. *Medicine Sick Day Rules*) (26).

POSKYTUJE REDUKCE POLYPRAGMAZIE SKUTEČNÝ KLINICKÝ BENEFIT?

Metaanalýza randomizovaných studií zkoumajících depreskripci u seniorů popisuje významné snížení mortality, pokud byla pacientům poskytována individuální péče. Povšechné edukační programy však v tomto smyslu nebyly účinné. Ve zmíněné studii sice nebylo popsáno zlepšení kognitivních funkcí při depreskripci anticholinergik, ale snížil se počet pádů u pacientů, kteří měli pády v anamnéze (27). V kanadské studii D-PRESCRIBE byli pacienti starší 65 let, kteří užívali podle Beersových kritérií 1–4 léky nevhodné ve stáří, randomizováni do skupiny bez zvláštní péče (241 pacientů) a skupiny, ve které farmaceut poskytl ošetřujícímu lékaři odborné doporučení pro individualizovanou depreskripci a pacientovi brožuru o depreskripci (248 pacientů). U téměř poloviny pacientů došlo k bezpečnému ukončení terapie nevhodným lékem (především hypnotiky, deriváty sulfonylurey a nesteroidními protizánětlivými léčivými [NSAIDs]) (28).

Spolupráce lékaře a pacienta s klinickým farmaceutem nebo farmakologem je tedy účinný způsob intervence v případě polypragmatie (28), je však třeba, aby farmaceut byl v této problematice dobře zorientován, prošel náležitým školením na pracovišti klinické farmacie a dosáhl specializace v tomto oboru. Ideálním způsobem je provádění pravidelné revize

farmakoterapie vždy při hospitalizaci, ale i v pravidelných intervalech v domovech seniorů. Revize farmakoterapie by měla proběhnout vždy po pádu pacienta, u všech pacientů s excesivní polypragmazií (> 10 léků), u demenčních pacientů, pacientů se závažným orgánovým selháním a s rozvinutou křehkostí (2).

MODELOVÁ KAZUISTIKA

76letý pacient přišel k plánované výměně ureterálního stentu z důvodu unilaterální poúrazové hydronefrózy. Pacient se dále léčil s hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční po perkutánní koronární intervenci (PCI) před delší dobou, benigní hyperplazií prostaty, hlubokou žilní trombózou, neuropatií, syndromem neklidných nohou, hyperurikémií s anamnézou dnavého záchvatu a vředovou chorobou. Pacient měl v anamnéze sinusové bradykardie po betablokátoru.

Při příjmu byla získána farmakologická anamnéza klinickým farmakologem a zahrnovala následující léky (potravinové doplňky kurzívou): warfarin 2× 5 mg (nyní před výkonem nadroparin inj.), kandesartan 16 mg, atorvastatin 10 mg, lerkaniidipin 10 mg, pantoprazol 20 mg, tamsulosin 0,4 mg, mirabegron 50 mg, alopurinol 100 mg, levodopa/karbidopa 250 mg/25 mg, 2–3× *Magnesii lactici* 0,5 g, hesperidin/diosmin 2× 500 mg, kyselina α-lipoová s vitaminy 600 mg, komplex přírodních látek pro terapii prostaty v kapslích, paracetamol/kodein 500/30 mg při bolestech zad, metamizol 500 mg při bolesti zad, metamizol/fenpiverin/pitofenon 30 kapek při bolesti, nitroglycerin 0,5 mg dle potřeby, alprazolam 0,25 mg při rozrušení, zolpidem 5 mg na spaní dle potřeby, vitamin D 8 kapek 1× týdně.

Pacient tedy užívá celkem 20 léčivých přípravků a doplňků stravy, v případě bolesti až 21 tablet a kapslí denně a 2 přípravky v kapkách. Farmakoterapie obsahuje celou řadu zjevných zbytečností, dále potom některé problémy, které je možno řešit při důkladnější dlouhodobější spolupráci s pacientem:

- Duplicita přípravků obsahujících metamizol pravděpodobně předepisovanými různými lékaři na bolesti zad a na bolesti beder z důvodu hydronefrózy. Hrozí mj. překročení maximální doporučené dávky; pacient nevěděl, že přípravky obsahují stejnou účinnou látku.
- Pacient užívá na spaní přípravek zolpidem a při rozrušení alprazolam s podobným mechanismem účinku. Ačkoliv pacient sám mluví pouze o občasném užívání, množství vybraných balení zolpidemu v lékovém záznamu odpovídá užívání 1× denně 10 mg (tedy v rozporu s uváděnou frekvencí).
- Pacient užívá nitroglycerin na bolesti na hrudi, přičemž popisované bolesti jsou spíše atypického charakteru bez promptní odpovědi na nitráty a pravděpodobně souvisí s vertebrogenním algickým syndromem (VAS). Nitroglycerin podle svých slov užil za posledních deset let cca 2×, nicméně dle lékového záznamu vybírá pravidelně.
- Potenciální preskripční kaskáda: Pacient léčí hypomagnezémii, která může být vyvolána dlouhodobou terapií pantoprazolem. Medikace PPI zvyšuje riziko hypomagnezémie o 43 % (7).
- Pacient užívá kyselinu α-lipoovou kvůli neuropatii, která byla v minulosti léčena pregabalinem, jenž ale pacient netoleroval. Kyselina α-lipoová nefiguruje v doporučených pro terapii neuropatických bolestí (29). Lékem 2.

volby je v tomto případě buď tricyklické antidepresivum (amitriptylin), nebo duální inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu duloxetin, případně venlafaxin. Amitriptylin je možno využít rovněž k léčbě insomnie, ostatní zmíněná antidepresiva mají silný anxiolytický účinek (pacient užívá jak hypnotika, tak anxiolytika). V tomto případě by tedy bylo možné zkusit ovlivnit dva symptomy jedním lékem.

- Další zbytný potravinový doplněk bez prokázaného účinku užívá pacient na benigní hyperplazii prostaty. K léčbě příznaků syndromu dolních cest močových u mužů (M-LUTS) užívá mirabegron a tamsulosin. Pokud je tato léčba nedostačující, lze přidat inhibitor 5α reduktázy (ideálně polykomponentní přípravek dutasteridu s tamsulosinem, tedy nenavyšovat počet tablet).
- Na syndrom neklidných nohou je předepsán přípravek s levodopou a karbidopou, který pacient užívá více než 3 roky. Levodopa je doporučovaná pouze na občasně použití dle potřeby, přičemž až u 70 % pacientů užívajících levodopu denně dojde ke zhoršení symptomů a k rebound fenoménu (30). Typicky se příznaky vracejí v ranních hodinách a probouzejí pacienty ze spánku. Pacient popisuje křeče, které u něho nastávají v ranních hodinách, probouzejí ho a užívá na ně magnézium.
- Pacient užívá atorvastatin 10 mg při ischemické chorobě srdeční, nicméně poslední naměřená koncentrace LDL cholesterolu je ≥ 3 mmol/l. Pacient tedy při svém kardiovaskulárním riziku nesplňuje terapeutické cíle. Máme doklad o tom, že lék, který má prokazatelnou účinnost a zásadní vliv na prognózu, je v terapii opomíjen a jeho dávkování je špatně nastavené. Pacient neužíval v minulosti vyšší dávku a nemá zaznamenanou intoleranci statinů.
- V neposlední řadě je zde také prostor pro redukci počtu tablet při použití multikomponentního přípravku sartanu a blokátoru kalciových kanálů (eventuálně i se statinem).

Zde shrnout, že pacient by pravděpodobně profitoval z pravidelného užívání některého z antidepresiv za účelem redukce, či dokonce eliminace chronického užívání analgetik, hypnotik, anxiolytik a léčiv na polyneuropatii a syndrom neklidných nohou (využití jednoho léku v terapii více symptomů). Při současném ukončení podávání duplicit, potravinových doplňků a použití multikomponentních přípravků by v závěru intervence mohla pacientova medikace vypadat například takto: warfarin 2× 5 mg, amitriptylin 25 mg, famotidin 40 mg, telmisartan/amlodipin 40/5 mg, atorvastatin 40 mg, tamsulosin 0,4 mg, mirabegron 50 mg, alopurinol 100 mg, vitamin D 8 kapek 1× týdně, metamizol/fenpiverin/pitofenon 30 kapek při bolesti. Tedy 7 tablet denně + 1× týdně kapky + kombinovaný přípravek na bolest dle potřeby. Kromě redukce polypragmaziie je zde nahrazen pantoprazol famotidinem, který méně interferuje se vstřebáváním vícemocných iontů včetně magnézia.

Na závěr je nutné zmínit i finanční zátěž takovéto polypragmaziie, na kterou si pacient sám stěžoval. Zmínil, že by rád užíval místo warfarinu přímá perorální antikoagulantia (DOACs), ale že si to nemůže dovolit. Správným nastavením farmakoterapie by tedy mohlo dojít i k ušetření nákladů na *low value* polyfarmakoterapii, které by mohly být následně investovány do komfortnější antikoagulace.

Jelikož uvedené změny nelze provést v rychlém sledu a je třeba ověřovat toleranci a účinnost upravené farmakoterapie,

byl pacient objednán k dalšímu řešení polypragmatie do ambulance klinické farmakologie a farmacie.

ZÁVĚR

Polypragmatie a tzv. *low value care*, kam se počítá i neúčinná farmakoterapie, představují v současné době závažné problémy a reálná zdravotní rizika. Intervenci v případě těchto problémů se věnuje WHO (4) i různé další iniciativy, jako je IGRIMUP (2) nebo kampaň *Choosing Wisely*, která má i českou variantu (informace jsou dostupné na stránkách České internistické společnosti) (5).

Správný přístup k řešení polypragmatie spočívá v *prevenci*, tedy nepředepisování zbytečných léčiv, v poskytování jasné informace o časové limitaci léčby, pokud není zamýšlena jako celoživotní (anxiolytika, ale i např. duální antiagregace atd.). Dále je vhodné polypragmatii cíleně vyhledávat a provádět intervenci opakovanými revizemi farmakoterapie zaměřenými na potenciálně nevhodné léky, léky neúčinné a zbytečné. Ověřujeme, zda je dosaženo účinku, pro který je lék předepsán, zda indikace trvá v čase, kontrolujeme dávkování a zda pacient léčbu chápe. V současné době existuje mnoho nástrojů k řešení polypragmatie, od jednoduchých seznamů nevhodných léčiv po komplexnější a časově náročnější postupy porovnávání relativní důležitosti jednotlivých léčiv, které pacient užívá. S tímto časově náročným procesem může významně pomoci klinický farmaceut nebo farmakolog.

Literatura

1. Mair A, Wilson M, Dreischulte T. Addressing the challenge of polypharmacy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2020; 60: 661–681.
2. Mangin D, Bahat G, Golomb BA et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position statement and 10 recommendations for action. *Drugs Aging* 2018; 35: 575–587.
3. Chang TI, Park H, Kim DW et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. *Scientific Reports* 2020; 10: 18964.
4. Donaldson LJ, Kelley ET, Dhingra-Kumar N et al. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. *Lancet* 2017; 389: 1680–1681.
5. Rakušan D, Grenar P, Nový J et al. *Choosing Wisely*: „Když méně je více...“. *Aktuální medicína* 2023; 2: 12–14.
6. Mafi JN, Parchman M. Low-value care: an intractable global problem with no quick fix. *BMJ Qual Saf* 2018; 27: 333.
7. Pilková A. Inhibitory protonové pumpy v praxi klinického farmaceuta. *Čas Lék Čes* 2019; 158: 282–288.
8. Gill SS, Mamdani M, Naglie G et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med* 2005; 165: 808–813.
9. Chen Z, Liu Z, Zeng L et al. Research on prescribing cascades: a scoping review. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1147921.
10. Liacos M, Page AT, Etherton-Beer C. Deprescribing in older people. *Aust Prescr* 2020; 43: 114–120.
11. SPC Donepezil Accord. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/63963>
12. Ritvo AD, Foster DE, Huff C et al. Long-term consequences of benzodiazepine-induced neurological dysfunction: A survey. *PLoS One* 2023; 18: e0285584.
13. Niklasson A, Lindström L, Simrén M et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1531–1537.
14. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Cd003120.
15. Hilton MP, Zimmermann EF, Hunt WT. Ginkgo biloba for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Cd003852.
16. Flicker L, Grimley Evans G. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Cd001011.
17. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13: 15–22.
18. Seppala LJ, Petrovic M, Ryg J et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. *Age Ageing* 2021; 50: 1189–1199.
19. Fick DM, Semla TP, Steinma M et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 674–694.
20. Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H et al. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22: 65–73.e64.
21. Hanlon JT, Schumacher KE, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1045–1051.
22. Somers A, Mallet L, van der Cammen T et al. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10: 101–109.
23. Hanlon JT, Schumacher KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging* 2013; 30: 893–900.
24. Bushardt RL, Jones KW. Nine key questions to address polypharmacy in the elderly. *JAAPA* 2005; 18: 32–37.
25. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1648–1654.
26. Watson KE, Dhaliwal K, McMurtry E et al. Sick day medication guidance for people with diabetes, kidney disease, or cardiovascular disease: a systematic scoping review. *Kidney Med* 2022; 4: 100491.
27. Page AT, Clifford RM, Potter K et al. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 583–623.
28. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A et al. Effect of a pharmacist-led educational intervention on inappropriate medication prescriptions in older adults: the D-PRESCRIBE randomized clinical trial. *Jama* 2018; 320: 1889–1898.
29. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC et al. A Comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med* 2019; 20: S2–S12.
30. Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ et al. The Management of restless legs syndrome: an updated algorithm. *Mayo Clin Proc* 2021; 96: 1921–1937.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.

Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN

Albertov 4, 128 08 Praha 2

Tel.: 224 964 135

e-mail: jan.hartinger@lf1.cuni.cz

Lékové interakce – rizika u pacientů s polypragmazií

Karolína Russ¹, Tereza Vaňková^{1,2}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice

²Oddělení klinické farmacie, Nemocnice AGEL Nový Jičín

Čas. Léč. čes. 2024; 163: 9–17

SOUHRN

Polypragmaziie, fenomén dnešní medicíny, přináší velké riziko vzniku lékových interakcí. Některé z nich mohou vést k závažným nežádoucím účinkům nebo selhání léčby, znalosti v této oblasti se dynamicky rozvíjejí. Farmakokinetické lékové interakce se mohou vyskytovat nejen při metabolizaci léčiv systémem izoenzymů cytochromu P450, ale i na úrovni transportérů, kterých je již popsána celá řada. Pro hodnocení jejich klinického významu je třeba se orientovat ve farmakodynamice a farmakokinetice léčiv, ale uvažovat i nad dalšími faktory, které dopad lékové interakce ovlivní. Lékař by měl znát běžné předepisovaná léčiva s vysokým interakčním potenciálem, mít povědomí o silných induktorech a inhibitech CYP450 a také o možném vlivu genetického polymorfismu některých jeho izoform. Neměl by se však spolehnout na interpretaci lékových interakcí pouze za využití dostupných interakčních databází. Žádný software zatím není schopen vyhodnocovat interakce komplexně a v kontextu konkrétního pacienta, jeho zdravotního stavu a komorbidit. Rovněž je třeba správně porozumět dostupným informacím a pozorováním z klinických studií a umět je převést do reálné praxe. S výhodou dnes již může lékař konzultovat problematiku lékových interakcí u konkrétního pacienta s klinickým farmaceutem nebo farmakologem. Tento článek shrnuje problematiku lékových interakcí, se zaměřením na ty méně intuitivní A s uvedením konkrétních příkladů z praxe.

KLÍČOVÁ SLOVA

lékové interakce, polypragmaziie, inhibitor, induktor, substrát, transportní systém, klinický farmaceut

SUMMARY

Russ K., Vaňková T. Drug interactions – risks in patients with polypharmacy

Polypharmacy, a phenomenon of today's medicine, brings a great risk of drug interactions. Some of them can lead to serious side effects or treatment failure, knowledge in this field is dramatically developing. Pharmacokinetic drug interactions can occur not only when drugs are metabolized by the cytochrome P450 isoenzyme system, but also at the level of transporters, a number of which have already been described. In order to assess their clinical significance, it is necessary to orient oneself in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs, but also to consider other factors that will influence the impact of drug interactions. The physician should be familiar with commonly prescribed drugs with a high interaction potential, be aware of strong inducers and inhibitors of CYP450, as well as the possible influence of genetic polymorphism of some of its isoforms. However, one should not rely on the interpretation of drug interactions only using available interaction databases. No software is yet capable of evaluating interactions comprehensively and in the context of a specific patient, their health status and comorbidities. Also, the information available from clinical studies and observations needs to be properly understood and translated into real practice. Nowadays, it is a great advantage a doctor can consult with a clinical pharmacist or pharmacologist on the issue of drug interactions in a specific patient. This article summarizes the issue of drug interactions, focusing on the less intuitive ones, with examples from practice.

KEYWORDS

drug interactions, polypharmacy, inhibitor, inducer, substrate, transport system, clinical pharmacist

ÚVOD

Multimorbidita vede k nárůstu komplexních terapeutických postupů a k polypragmazií a tím ke zvýšenému výskytu lékových problémů včetně lékových interakcí (LI). Ačkoliv je pojem polypragmaziie v posledních letech často skloňován, není jednoznačně definován (1, 2) a také jeho chápání se vyvíjí v čase. Numerické definice vycházející z počtu léčiv, které pacient užívá (nejčastěji je uváděno 5 a více léčiv) se zdají být již nevyhovující. Ukazuje se totiž, že důležitější než počet léčiv je především identifikace vhodnosti terapie u konkrétního pacienta tak, aby benefity léčby převážily její rizika. Polypragmazií tak musíme chápat jako užívání či předepsání více léčiv, než je klinicky vhodné v kontextu komorbidit konkrétního pacienta (1). Hovoříme o tzv. vhodné/přínosné a nevhodné polypragmazií. Pacient tak může profitovat z většího množství léčiv za předpokladu, že léčba vychází z principu medicíny založené na důkazech (EBM),

odráží klinický stav a potřeby pacienta a bere v potaz potenciální LI. Nevhodné předepisování léčiv tak nemusí nutně spočívat jen v nadměrném nebo chybném předepisování, ale zahrnuje také nedostatečné předepsání léčiv, která jsou u daného pacienta klinicky indikována (2).

Je faktem, že zvýšená mortalita, pády, nežádoucí účinky léčiv, prodloužení doby hospitalizace a časná rehospitalizace brzy po propuštění pacienta z nemocničního zařízení patří mezi nepříznivé dopady polypragmaziie (1). Riziko LI roste s počtem koexistujících onemocnění a s počtem předepsaných léčiv, jak ukazuje řada farmakoepidemiologických studií, v nichž byla tato souvislost prokázána (3). Hodnoty se mezi jednotlivými pracemi liší, incidence prokazatelných následků LI je uvedena v širokém rozpětí 4–88 % (4). Rovněž problém nedostatečného hlášení nežádoucích událostí z důvodu LI znamená, že máme jen malé povědomí o jejich skutečné prevalenci a klinickém dopadu (3).

DEFINICE A ZÁKLADNÍ DĚLENÍ LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

Jestliže při současném podání ≥ 2 léčiv dojde ke změně účinku některého z nich, pak hovoříme o LI (4). Tu však můžeme chápat i v širším slova smyslu, kdy ke změně očekávaného účinku léku může dojít vlivem potravy nebo jejích složek, nápoje, rostlinného léčiva, doplňku stravy (5) nebo také vlivem kouření (přesněji vlivem polycyklických aromatických uhlovodíků v cigaretovém kouři). Výsledkem tohoto vzájemného působení může být snížení účinku léčiva či jeho úplná ztráta, nebo naopak zvýšení účinku, případně vystupňování nežádoucích účinků s možnými projevy toxicity. Lékové interakce nemusíme vždy chápat jen jako negativní jev, v řadě případů mohou být prospěšné (např. kombinovaná terapie vysokého krevního tlaku několika antihypertenzivy). Podle principů interakčních mechanismů rozlišujeme farmaceutické, farmakodynamické a farmakokinetické LI (4).

FARMACEUTICKÉ LI

Farmaceutické LI (tzv. inkompability) jsou založeny na chemické či fyzikálně-chemické reakci jednotlivých látek nebo složek léčivých přípravků (LP). K reakci může dojít také mezi látkou a obalovým materiálem či pomůckou užívanou k aplikaci léčiva (např. nazogastrickou sondou). Konkrétním příkladem inkompability může být společná aplikace aminoglykosidů a některých přípravků s beta-laktamy, kdy byly prokázány významně snížené koncentrace aminoglykosidů s následným snížením jejich účinku. Při současném použití kombinované terapie aminoglykosidů a beta-laktamů, která je v řadě klinických situací výhodná, je proto doporučeno podávat je odděleně (6).

FARMAKODYNAMICKÉ LI

Farmakodynamické interakce jsou důsledkem působení interagujících látek v cílové struktuře/na místě (např. na receptoru, transportním proteínu, v iontovém kanálu), případně účinek jednoho léčiva vyvolává rozdílným mechanismem opačnou farmakologickou odpověď než druhé léčivo, nebo stejnou odpověď jako druhé léčivo, a tak nepřímou snižuje nebo podporuje jeho účinek (např. antagonismus antiadibetik a glukokortikoidů nebo naopak synergické působení inhalačních betamimetik a anticholinergik). Většina těchto interakcí je snadno predikovatelná při znalosti účinků jednotlivých léčiv, i když mnohé z nich nebyly nikdy jasně uvedeny v literatuře či vědecky kvantifikovány (5). Jde o reakce aditivní, synergické (např. zesílení nefrotoxických účinků léčiv), nebo naopak o reakce antagonistické (např. podávání antidot - morfin a naloxon).

FARMAKOKINETICKÉ LI

Asi 30-40 % všech interakcí představují farmakokinetické LI, které jsou většinou dobře zdokumentovány z hlediska EBM. K tomuto druhu interakce dochází ve chvíli, kdy se mění osud léčiva v organismu, tedy kdy je dostupnost léčiva v cílovém místě ovlivněna změnami v jeho absorpci, distribuci, metabolizaci nebo exkreci (akronym ADME). Jejich výskyt nelze jednoduše odvodit z mechanismů účinků léčiv, a proto mohou být lehce přehlédnuty. Pro účely registrace nového léčiva v dnešní době musí výrobce doložit studie farmakokinetických LI, které slouží jako součást průkazu jeho bezpečnosti (5).

Mechanismů LI na úrovni **absorpce** léčiva je řada, roli může hrát příjem potravy, mezilátková interakce ve smyslu

tvorby nerozpustných komplexů, změna pH, motility gastrointestinálního traktu (GIT), ovlivnění kvality střevní sliznice či střevní mikrobioty (4, 5). Příkladem je interakce perorálně podaných fluorochinolonů nebo bisfosfonátů s vícevalenčními ionty (Ca^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Mg^{2+}), ale i s vazací fosfátů, jako je sevelamer.

Jako příklad LI ve fázi **distribuce** léčiva je často uváděna kompetice při vazbě látky na plazmatické proteiny, respektive albumin. Tyto interakce však zpravidla nemají klinický význam.

Nejvíce poznatků máme o farmakokinetických LI na úrovni **metabolismu**. Biotransformace léčiv probíhá hlavně v játrech. U některých látek nastává však již při procesu vstřebávání (především v proximálních částech tenkého střeva) nebo při eliminaci ledvinami a v jiných tkáních, kde jsou exprimovány enzymové systémy tzv. první a druhé fáze biotransformace léčiv (5). Smyslem těchto biotransformačních procesů je postupná detoxikace léčiva za vzniku metabolitů, které jsou z organismu snadněji vyloučeny. Metabolit však nemusí být inaktivní struktura, mohou vznikat účinnější nebo toxičtější látky než původní molekula. Pokud je vlastní mateřská látka bez účinku a vzniká účinný metabolit, jedná se o tzv. proléčivo (např. klopidogrel, dabigatran-etexilát). Existují samozřejmě i léčiva, která biotransformaci nepodléhají vůbec a jsou z organismu vylučována nezměněna močí (např. gabapentin, metformin). V případě interference s metabolismem léků tak můžeme v případě jednoho léčiva urychlit jeho eliminaci, ale v případě jiného naopak zvýšit jeho aktivitu.

Farmakokinetická LI může nastat i ve fázi **exkrece** léčiva z organismu - při změně pH moči (např. alkalizace moči bikarbonátem urychlí eliminaci methotrexátu a dalších slabých kyselin), ovlivněním glomerulární filtrace, vlivem lékového poškození ledvinových funkcí nebo změnami v enterohepatální cirkulaci (zde zpravidla ovlivňujeme zpětnou absorpci léčiv vyloučených do střeva) (4, 5).

Lékových interakcí při procesech absorpce, distribuce a exkrece je popsána řada, podrobný výčet jejich mechanismů a konkrétních příkladů však přesahuje rámec tohoto článku, proto se budeme věnovat především interakcím na úrovni metabolismu.

CYTOCHROM P450

Z hlediska LI na úrovni metabolismu jsou nejprozkoumanější děje katalyzované enzymy cytochromu P450 (CYP), na nichž probíhají oxidačně-redukční procesy. Jde o enzymy první fáze biotransformace léčiv, které zavádějí do molekuly lipofilních léčiv hydrofilní funkční skupinu. Jednotlivé izoformy CYP450 jsou lokalizovány v různých tkáních organismu (játra, střevo, ledviny, plíce, keratinocyty) (4, 5) V současné době známe u člověka celou řadu izoform CYP. Za metabolismus léčiv sice odpovídá asi jen 9-12 z nich, jejich význam je však nemalý, neboť se podílejí na metabolismu až 75 % všech léčiv (5). Jedná se především o tyto izoformy (procentuální podíl na metabolismu léčiv): CYP3A4 (27 %), CYP2D6 (13 %), CYP2C9 (10 %), CYP2C19, CYP1A2, CYP2C8 (5-10 %), CYP2B6, CYP2E1 (< 5 %) (7).

Izoformy CYP450 jsou substrátově specifické. Některá léčiva jsou metabolizována vylučována jednou izoformou CYP450 (např. nebivolol prostřednictvím CYP2D6) a v těchto případech může mít LI na úrovni metabolismu významný klinický dopad. Většina léčiv však podléhá biotransformaci více

metabolickými drahami (např. amitriptylin je substrátem 7 izoform CYP450). V takovém případě se LI na úrovni jedné izoformy CYP450 nemusí závažněji projevit, pokud se jedná o inhibici, neboť je-li zablokována jedna cesta metabolismu (jedna izoforma CYP), léčivo může být biotransformováno alternativními cestami. V případě indukce však může být interakce stále významná, neboť indukce jedné metabolické cesty může stále významně urychlit eliminaci léčiva, nehledě na jeho další eliminační cesty. Některá léčiva jsou nejenom substráty různých izoform CYP450, ale mohou zároveň ovlivňovat určité izoformy ve smyslu inhibice či indukce. Takovým příkladem je vorikonazol, který je substrátem CYP2C19, CYP3A4 a CYP2C9, působí však také jako silný inhibitor CYP3A4, středně silný inhibitor CYP2C19 a slabý inhibitor CYP2C9 (7).

Na úrovni enzymových systémů druhé fáze biotransformace, např. uridindifosfát glukuronosyltransferázy (UGT), rovněž probíhají LI. Ve srovnání s CYP450 však interakce na této úrovni nebyly dosud tak důkladně studovány.

INHIBICE A INDUKCE CYTOCHROMU P450, KONKRÉTNÍ PŘÍKLADY

Důležitá je definice základních pojmů: substrát, inhibitor a induktor. Substrátem je látka (léčivo), která je enzymem metabolizována. Léčivo, které redukuje (snižuje a zpomaluje) aktivitu biotransformačního enzymu, označujeme jako **inhibitor**. Naproti tomu zvýšení aktivity a urychlení metabolismu způsobuje tzv. **induktor** (7). Příklady léčiv, které jsou substráty, inhibitory a induktory enzymů CYP450, jsou uvedeny v tab. 1.

Inhibice (nejčastěji reverzibilní), kdy dochází k potlačení aktivity enzymu, je procesem, který obvykle nastupuje ihned a trvá po dobu přítomnosti inhibitoru v těle pacienta. Pokud má léčivo dlouhý biologický poločas eliminace, přetrvává inhibice i několik dní po ukončení jeho podávání. Odeznění nastává ve chvíli, kdy koncentrace inhibitoru klesne pod tzv. inhibiční koncentraci. Pokud je navíc inhibice ireverzibilní (důsledkem kovalentní vazby cílové struktury s inhibitorem), může přetrvávat ještě déle (řádově i několik týdnů), jelikož inaktivovaný enzym musí být nově syntetizován (příkladem je inhibice CYP2D6 paroxetinem) (5, 7). Výsledkem inhibice je kumulace substrátů inhibovaného enzymu a zesílení jejich účinků, ať už žádoucích, či nežádoucích. V případě, že je substrátem pro léčivo (např. klopidogrel), které se teprve metabolizací transformuje na aktivní látku, po přidání inhibitoru dané izoformy (v případě klopidogrelu jde o inhibici CYP2C19 např. omeprazolem) může dojít naopak ke snížení účinku s rizikem selhání léčby. Příklady silných inhibitorů, které se v medikaci polymorbidního pacienta mohou běžně vyskytnout, jsou azolová antimykotika flukonazol a itraconazol. Flukonazol je silným inhibitorem CYP2C19 a středně silným inhibitorem CYP2C9 a CYP3A4. Itrakonazol je silným inhibitorem CYP3A4. Problematický je navíc i jejich dlouhý biologický poločas eliminace. Navozená inhibice tak přetrvává i po ukončení terapie těmito léčivy a důsledek inhibice metabolizujícího enzymu může být klinicky významný i ve chvíli, kdy je léčivo několik dní z terapie vyřazeno a nikdo již na potenciální doznívající interakci nemyslí.

S **indukcí** se v praxi setkáváme méně často. Silných induktorů bylo doposud identifikováno podstatně méně než silných inhibitorů a jsou méně často podávány (tab. 1). K induktorům (konkrétně CYP1A2) řadíme také polycyklické aromatické uhlovodíky vznikající při spalování tabáku (7). Při

indukci, kdy vzniká zvýšené množství metabolizujícího enzymu, dochází vlivem jeho nadměrné aktivace ke zrychlení odbourávání jeho substrátů s možnou ztrátou jejich účinku. To může být v situacích, kdy je podávána onkologická či imunosupresivní terapie, fatální. Indukce je zákeřná – její nástup i odeznění se projeví s určitou latencí, neboť funguje na principu zvýšení genové exprese a vyvolání transkripce s následnou syntézou enzymu, která vyžaduje určitý čas. Indukce se tedy začne projevovat až za 2–3 dny, maxima je obvykle dosaženo 5.–7. den v případě podávání induktoru s dost krátkým biologickým poločasem eliminace, aby za tuto dobu došlo k dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací (5). Pokud má léčivo poločas delší, může k plnému rozvoji indukce nastat i po delší době (4). S tím souvisí rovněž odeznění indukce, tzv. deindukce, kdy musí dojít k dostatečnému poklesu koncentrace induktoru a následnému fyziologickému odbourání naindukovaných enzymů. Přetrvávání indukce tedy závisí na biologickém poločasu jak ovlivněného enzymu (degradace trvá v průměru týden), tak indukující látky (uvádí se doba 3–5 biologických poločasů). U léčiv/induktorů, které mají velice dlouhý biologický poločas eliminace (např. fenobarbital), může deindukce trvat i několik týdnů (5).

Příkladem silného induktoru řady metabolizačních enzymů je **karbamazepin**. Ačkoliv má velký interakční potenciál, řadu významných nežádoucích účinků a jen u několika indikací je léčivem první volby, stále je hojně předepisován. Dle informací ze Státního ústavu pro kontrolu léčiv bylo za poslední kvartál roku 2023 v Česku spotřebováno bezmála 690 tisíc definovaných denních dávek karbamazepinu. Karbamazepin je silným induktorem CYP3A4, středně silným induktorem CYP2C9 a CYP2C8 a na CYP2C19 má karbamazepin duální účinek – na úrovni transkripce působí jako silný induktor, ale zároveň je silným inhibitorem tohoto izoenzymu (8). Indukuje transkripční efluxní pumpu glykoproteinu P (P-gp) a enzymů ze skupiny UGT. Je i substrátem těchto enzymů a indukuje tak i vlastní biotransformaci – tzv. autoindukce. Při jeho metabolizaci vzniká aktivní metabolit. Z výše uvedeného vyplývá, že karbamazepin mění farmakokinetické parametry řady léčiv. Tyto změny mohou přetrvat i několik dní po ukončení jeho podávání. Dle výrobců mnoha léčiv je současné podávání s karbamazepinem kontraindikované.

Prakticky vždy bývá problémem jakákoliv změna medikace u pacienta dlouhodobě užívajícího karbamazepin. Například při situaci vyžadující přidání perorálního antikoagulačního léčiva do pacientovy medikace není žádné řešení ideální. U 3 z aktuálně dostupných léčiv ze skupiny perorálních přímých antikoagulancií (DOACs), konkrétně apixabanu, rivaroxabanu a dabigatran-etexilátu, je současné podávání považováno dle výrobců za kontraindikované, popřípadě jej popisují jako velmi závažnou LI. Důvodem je významné riziko snížení plazmatických koncentrací a tím i antikoagulačního účinku. Řešením by mohlo být terapeutické měření plazmatických koncentrací, které je u léčiv ze skupiny DOAC dostupné, ale chybí jasné validované postupy pro konkrétní úpravy dávek (9). Jako méně závažná je popisována LI karbamazepinu s edoxabanem a warfarinem, ale ani jedno z těchto léčiv nelze jednoznačně doporučit. U edoxabanu především z důvodu nestabilní dostupnosti na trhu. Warfarin je léčivo s úzkým terapeutickým oknem, má 2 aktivní metabolity s různým biologickým poločasem eliminace a jeho metabolismus (a ve výsledku účinek) je ovlivněn mnoha faktory. Při současném podání s karbamazepinem je

Tab. 1 Přehled vybraných substrátů, inhibitorů a induktorů izoenzymů cytochromu P450 (5, 7, 8, 11, 18)

Izoenzymy CYP450	3A4	2D6	2C9	2C19	1A2
Substráty	alprazolam amlodipin apixaban atorvastatin dexamethason fentanyl lerkanidipin kvetiapin midazolam oxykodon rivaroxaban simvastatin solifenacin trazodon verapamil vorikonazol zolpidem	amitriptylin dextromethorfan fluoxetin kodein metoprolol neбивolol oxykodon paroxetin venlafaxin	deriváty sulfonyleurey (např. gliklazid, glipizid) diklofenak fentyoin fluoxetin losartan warfarin	diazepam es/citalopram fluoxetin klopidogrel lansoprazol omeprazol pantoprazol sertralín vorikonazol	agomelatin duloxetin fluvoxamin klozapin kofein melatonin olanzapin teofylin tizanidín
Inhibitory	ciprofloxacín flukonazol fluvoxamin klarithromycin ritonavír (v dávce 100 mg 2× denně je silným inhibitorem) posakonazol verapamil vorikonazol grapefruitová šťáva	amiodaron bupropion duloxetin es/citalopram fluoxetin haloperidol paroxetin propafenon sertralín venlafaxin	amiodaron flukonazol (v dávce 200–400 mg denně je středně silným inhibitorem; v dávce 100 mg/den slabým inhibitorem) fluvoxamin metronidazol kyselina valproová trimetoprim vorikonazol	flukonazol (v dávce 100 mg/den je silným inhibitorem) fluoxetin fluvoxamin esomeprazol (v dávce 30 mg/den je středně silným inhibitorem) omeprazol (v dávce 40 mg/den je středně silným inhibitorem) sertralín vorikonazol	ethinylestradiol ciprofloxacín fluvoxamin propafenon
Induktory	dexamethason enzalutamid fenobarbital fentyoin flukloxacilin karbamazepin metamizol (síla indukce závisí na dávce) rifampicin třezalka tečkovaná	karbamazepin rifampicin (jde o slabé induktory, silné a středně silné nejsou známy)	enzalutamid fentyoin karbamazepin rifampicin třezalka tečkovaná	rifampicin enzalutamid	fenobarbital fentyoin flukloxacilin (pravděpodobně slabý induktor) rifampicin ritonavir polyaromatické uhlovodíky (kouření)

Pozn.: Tučně jsou vyznačeny silné inhibitory či induktory a citlivé indexní substráty (tzv. *sensitive index substrates*) používané jako preferované substráty v klinických interakčních studiích dle FDA; pro 2B6 není takový substrát zatím identifikován.

popisováno výrazné snížení INR s nutností navýšení dávky warfarinu. Riziková je již zmíněná latence v nástupu indukce i deindukce (10). Pokud nastane klinická situace jednoznačně vyžadující současně podávání karbamazepinu a warfarinu, je třeba všechny tyto faktory vzít v potaz a samozřejmě je četná kontrola INR.

Doposud ne příliš známým faktem je, že mezi silné induktory CYP3A4 patří běžně podávané analgetikum **metamizol**. Bylo zjištěno, že již po tří denním podávání metamizolu se zásadně snižuje plocha pod křivkou koncentrace (AUC) citlivého substrátu midazolamu. Změny v metabolismu midazolamu byly patrné ještě 5 dní po ukončení terapie metamizolem (11). Problémem je, že metamizol bývá často podáván v režimu *on demand* a síla indukce je závislá na dávce

a délce podávání. Je tedy často obtížné predikovat klinický význam této LI.

V případě **kombinace induktorů a inhibitorů** převládá účinek inhibitoru, který funguje přímo na metabolizujícím enzymu a nepůsobí přes změny exprese. Riziková situace nastává v případě, že pacient dlouhodobě užívá induktor, například kouří, následně mu je vytitrována vyšší dávka substrátu indukovaného enzymu (např. teofylinu) a do této situace mu je předepsán inhibitor naindukované metabolické cesty (např. ciprofloxacín). Dojde tak k výraznějším projevům toxicity (předávkování substrátem – teofylinem), neboť pacient je nastaven na vyšší dávku, než by odpovídalo fyziologické aktivitě metabolizujícího enzymu CYP1A2 neindukované kouřením (12).

2C8	2B6	2,00E+01
loperamid montelukast pioglitazon repaglinid	bupropion cyklofosamid sertralín tramadol	etanol chlorzoxazon (není v Česku dostupný) izoniazid izofluran paracetamol
klopidogrel trimetoprim	klopidogrel vorikonazol	diosmin disulfiram etambutol izoniazid
rifampicin	karbamazepin rifampicin ritonavir (v dávce min. 600 mg/den je středně silným induktorem)	izoniazid alkohol (chronicky užívaný)

DALŠÍ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ AKTIVITU CYTOCHROMU P450

Aktivita CYP450 (exprese a funkce) je ovlivněna nejen inhibicí či indukci, ale také řadou dalších faktorů: stravou, věkem, pohlavím, průtokem krve játry, funkčním stavem jater, ledvin nebo různými patologickými stavy (rakovina, zánět, cholestáza) (13, 14). Z výsledků studií vyplývá, že při zánětlivých onemocněních nebo jiných stavech (například rozsáhlý chirurgický zákrok), kdy je zvýšena plazmatická koncentrace prozánětlivých cytokinů (interleukin 6 aj.), dochází ke snížení exprese a aktivity řady CYP. To může vést ke zpomalení metabolismu a zvýšení expozice jejich substrátů/léčiv (5, 7).

Neméně významným faktorem, který ovlivňuje aktivitu enzymů CYP450, je jejich genetická variabilita, takzvaný

genetický polymorfismus. Jeho důsledkem je velká interindividuální variabilita v aktivitě jednotlivých izoform CYP, což se projeví v rozdílné střední, hepatální i renální clearance léčiv. Na základě toho rozlišujeme v populaci metabolizátory: pomalé (PM), intermediární (IM), rychlé/extenzivní (EM) a ultrarychlé (UM) (5, 13, 14).

Pomalí metabolizátoři mohou být v důsledku snížené enzymové aktivity i při podávání běžných dávek léčiva vystaveni zvýšenému riziku výskytu nežádoucích účinků léčiva. Riziko selhání terapie je pak logickým důsledkem zpomaleného metabolismu, jedná-li se o proléčivo. Podobná situace nastává také u ultrarychlých metabolizátorů, kdy může být v běžném dávkování účinek léčiva nedostatečný. Povědomí o genetickém polymorfismu je důležité, může hrát roli při optimalizaci léčby a napomáhá také správné interpretaci LI. Ultrarychlí metabolizátoři potřebují primárně vyšší dávku léčiva, proto při zablokování metabolismu inhibitory hrozí výrazně vyšší riziko nežádoucích účinků či toxicity. Z hlediska LI s inhibitory je tedy UM rizikovější ve srovnání s PM.

Vývoj v této oblasti dnes již umožňuje provést genetické vyšetření (běžně se provádí například pro stanovení aktivity enzymu thiopurinmethyltransferázy [TPMT] před zahájením léčby thiopuriny pro predikci potenciální toxicity). Nejlépe jsou popsány polymorfismy u CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 (14), ale ukazuje se, že polymorfni mohou být prakticky všechny bílkovinné struktury v organismu (včetně receptorů nebo transportních proteinů) (5).

TRANSPORTNÍ SYSTÉMY

V posledních letech zaznamenáváme velký vývoj v oblasti poznatků LI na úrovni tzv. transportérů/přenašečů. Těmito transportéry rozumíme bílkovinné struktury nacházející se na plazmatické membráně (celulární i intracelulární struktury), kde napomáhají přesunu látek skrz membránu. Interakce v těchto transportních systémech mohou probíhat prakticky v každé buňce – v enterocyty, hepatocyty, buňkách hematoencefalické bariéry nebo v renálních buňkách. Interakcemi na přenašečích tedy lze ovlivnit absorpci, distribuci i eliminaci léčiv. Většina léčiv je substrátem několika přenašečů (podobně jako u CYP), jejich vzájemná zastupitelnost je u řady léčiv možná, v některých případech však omezená (5). Kvůli substrátovému překryvu nebývají tyto interakce obvykle tolik závažné jako na úrovni metabolismu, přesto však mohou být klinicky významné.

Do dnešní doby bylo popsáno více než 300 transportérů. Pro jejich popis jsou používány zkratky vycházející obvykle z povahy transportované látky, např. OAT (*organic anion transporter*), OCT (*organic cation transporter*) či MATE (*multidrug and toxin extruder*). Většina transportérů slouží jen pro určité substráty (kationty, anionty, peptidy či velké molekuly), výjimkou je **glykoprotein P**. Ten se od ostatních transportérů liší především malou substrátovou specifikou, kvůli níž interaguje s velkým množstvím látek, které jsou často chemicky značně odlišné (15). Je exprimován prakticky ve všech buňkách těla, včetně nádorových. Je lokalizován na povrchu epitelových buněk střeva, placenty, v buňkách hematoencefalické a testikulární bariéry a také v kanalikulární membráně hepatocytů a na apikální straně epitelových buněk žlučových kanálků nebo renálního proximálního tubulu (16, 17). Funguje jako efluxní transmembránová pumpa (pumpuje tedy látky ven z buňky), která zajišťuje distribuci řady endogenních látek v těle (např. cholesterol), slouží jako ochrana organismu před

Tab. 2 Přehled vybraných substrátů, inhibitorů a induktorů některých transportních systémů (5, 7)

Typ transportéru	Název transportéru	Substráty
Influxní	OATP 1A2	amiodaron, atenolol, atorvastatin, celiprolol, ciprofloxacin, fexofenadin, fluvastatin, levofloxacin, methotrexát, rosuvastatin
	OATP 2B1	atorvastatin, ciprofloxacin, cyklosporin, erlotinib, gefitinib, levofloxacin, levothyroxin, mesalazin, montelukast, nilotinib, rosuvastatin, sulfasalazin, telmisartan
	OAT 1	aciklovir, kys. acetylsalicylová, beta-laktamy, diklofenak, famotidin, furosemid, ganciklovir, hydrochlorothiazid, ibuprofen, kandesartan, klopidogrel, losartan, methotrexát, simvastatin, telmisartan, teofylin, valsartan
	OAT 3	aciklovir, amoxicilin, atorvastatin, benzylpenicilin, cefalosporiny, ciprofloxacin, diklofenak, fexofenadin, furosemid, ganciklovir, ibuprofen, indapamid, kandesartan, losartan, methotrexát, naproxen, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, telmisartan, tetracyklin, valsartan, verapamil
	OCT 1	aciklovir, citalopram, fentanyl, haloperidol, ketamin, kodein, lamivudin, lamotrigin, levodopa, metformin, metoprolol, ondansetron, propafenon, sufentanil, sumatriptan, tapentadol, tramadol, trimetoprim
	OCT 2	amilorid, cetirizin, cisplatina, memantin, metformin, oxaliplatin
	OCTN 1	amisulprid, gabapentin, mesalazin, metformin, oxaliplatin, verapamil
	PEPT 1	amoxicilin, ampicilin, benzylpenicilin, cefalosporiny, enalapril, irbesartan, losartan, oxacilin, valsartan
Efluxní	P-gp	aprepitant, aripiprazol, atorvastatin, cetirizin, citalopram, kolchicin, dabigatran etexilát, digoxin, doxorubicin, edoxaban, everolimus, fexofenadin, irinotekan, linagliptin, loperamid, rivaroxaban, spironolakton, takrolimus, talinolol, vinkristin, vinblastin
	BRCP	apixaban, atorvastatin, ciprofloxacin, doxorubicin, furosemid, irinotekan, methotrexát, nitrofurantoin, pantoprazol, prazosin, rivaroxaban, rosuvastatin, sildenafil, sulfasalazin, topotekan
	MRP 2	atorvastatin, daunorubicin, domperidon, furosemid, lopinavir, methotrexát, mykofenolát, oxaliplatin, ritonavir, rosuvastatin, sulfasalazin, valsartan, vasopresin
	BSEP	pravastatin, rosuvastatin, žlučové kyseliny
	MATE 1	atenolol, cefalexin, ciprofloxacin, dabigatran, levofloxacin, metformin, oxaliplatin, sulpirid, tiamin

Pozn.: Přehled transportních systémů, jejich substrátů, inhibitorů a induktorů uvedených v tabulce není kompletní.

vstupem xenobiotik, podílí se na jejich eliminaci, ale také chrání centrální nervovou soustavu efluxem látek z buněk hematoencefalické bariéry. Uvádí se, že P-gp transportuje až třetinu všech léčiv (5).

Lokalizace transportéru v konkrétním orgánu a směr transportu (eflux/influx) jsou klíčové pro pochopení dopadu interakce, která (podobně jako u enzymových systémů) může být inhibičního nebo indukčního charakteru. Ve chvíli, kdy je blokován transport léčiva do buňky k cílové struktuře (např. transport statinu do hepatocytu), pozorujeme pokles účinku léčiva. Je-li potlačena aktivita efluxního/bariérového transportéru ve sliznici GIT (např. P-gp), bude zvýšena absorpce léčiva a můžeme pozorovat nárůst jeho plazmatických koncentrací (velice významnou roli toto hraje například u dabigatranu). Snížení aktivity efluxního transportéru například v hematoencefalické bariéře povede k projevům centrálních nežádoucích účinků. I tyto struktury mohou být geneticky polymorfní (jenom u P-gp bylo popsáno kolem 70 polymorfismů) (5) a podobně jako u CYP450 může být i jejich exprese ovlivněna různými patofyziologickými stavy. Mnoho substrátů, inhibitorů a induktorů P-gp vykazuje překryv se substráty, inhibitory a induktory CYP450, především 3A4

(17). Přehled různých druhů transportních systémů a jejich dosud popsaných substrátů, inhibitorů a induktorů je uveden v tab. 2.

HODNOCENÍ LÉKOVÝCH INTERAKCÍ: CO VŠECHNO BRÁT V POTAZ?

Popsaných lékových interakcí je velké množství, ale opravdu klinicky významné LI jsou jen některé z nich. Proto při hodnocení závažnosti musíme nahlížet na problematiku LI komplexně, v kontextu zdravotního stavu a komorbidit konkrétního pacienta. Důležitý je terapeutický index ovlivněných léčiv. Pokud například stoupne významně plazmatická koncentrace anticholinergního léku u mladšího pacienta, nemusí se to vůbec projevit, u křehkého seniora to však může vést k rozvoji deliria. Zcela zásadní je potom zjištění jasných informací o významu interakce z klinických studií a pozorování.

Kromě stravovacích návyků a faktu, zda je pacient kuřák, či není, je třeba znát kompletní lékový režim pacienta. S odebráním aktuální lékové anamnézy může pomoci lékový záznam. Řada polymorbidních pacientů však užívá volně

Inhibitory	Induktory
afatinib, amitriptylin, ciprofloxacín, cediranib, neratinib, ritonavir, rifampicin, trimetoprim, verapamil, zelený čaj, ovocné šťávy	nejsou známy
amitriptylin, atorvastatin, ciprofloxacín, cyklosporin, digoxin, erlotinib, gefitinib, irbesartan, karvedilol, kvetiapin, levothyroxin, losartan, montelukast, nilotinib, penicilin G, rifampicin, simvastatin, testosteron, trimetoprim, verapamil, zelený čaj, ovocné šťávy	nejsou známy
cefalosporiny, diklofenak, kys. acetylsalicylová, furosemid, hydrochlorothiazid, ibuprofen, kandesartan, lansoprazol, losartan, methotrexát, naproxen, omeprazol, pantoprazol, paracetamol, rifampicin, ritonavir, simvastatin, telmisartan, valsartan	nejsou známy
azathioprin, benzylpenicilin, cefalosporiny, diklofenak, furosemid, ibuprofen, kandesartan, loperamid, losartan, naproxen, simvastatin, sitagliptin, sulfasalazin, telmisartan, valsartan	nejsou známy
amiodaron, amitriptylin, atorvastatin, bisoprolol, cyklosporin, ciprofloxacín, citalopram, fentanyl, fluoxetin, karvedilol, ketamin, klopidogrel, kodein, lansoprazol, metformin, metoprolol, morfin, omeprazol, ondansetron, pantoprazol, propafenon, sotalol, spironolakton, tapentadol, trimetoprim	rifampicin
amitriptylin, buspiron, karvedilol, cetirizin, domperidon, fluoxetin, lansoprazol, memantin, metformin, olanzapin, omeprazol, pantoprazol, propafenon, tamoxifen, zolpidem	nejsou známy
cetirizin, doxorubicin, verapamil	nejsou známy
amoxicilin, ampicilin, cefalosporiny, enalapril, ibuprofen, irbesartan, kaptopril, losartan, perindopril, ramipril, valsartan, verapamil	nejsou známy
amiodaron, cyklosporin, dronedaron, enzalutamid, itraconazol, karvedilol, klarithromycin, propafenon, chinidin, ritonavir, sachinavir/ritonavir, verapamil	dexamethason, enzalutamid, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, primidon, rifampicin, spironolakton, třezalka tečkovaná
anidulafungin, aripiprazol, cyklosporin, darunavir/kobicistat, eltrombopag, erlotinib, gefitinib, itraconazol, kaspofungin, lapatinib, pantoprazol, rabeprazol, rifampicin, ritonavir, sofosbuvir/ledipasvir, sulfasalazin, sunitinib, takrolimus	apalutamid, enzalutamid, fenobarbital, fenytoin, venlafaxin
atorvastatin, cyklosporin, diklofenak, furosemid, ibuprofen, lansoprazol, leflunomid, naproxen, rifampicin, ritonavir, telmisartan, tenofovir	apalutamid, enzalutamid, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, tamoxifen
cyklosporin, ethinylestradiol, glibenklamid, itraconazol, rifampicin	žlučové kyseliny (kyselina ursodeoxycholová), fenobarbital, rifampicin (opakované dávky)
amitriptylin, famotidin, ketokonazol, lopinavir, ondansetron, ritonavir	rifampicin

prodejně léky nebo různé doplňky stravy, které mohou mít na vzniku lékové interakce značný podíl. Vysoký interakční potenciál grapefruitové šťávy (inhibitor) a třezalky tečkované (induktor) je v širším povědomí, ale mezi silné inhibitory metabolismu jiných léčiv patří například i kurkumin nebo kratom, mezi silné induktory pak například čajovec kapský (tj. rooibos) či některé medicínální houby (lesklokorka lesklá, tj. reishi, nebo houževnatec jedlý, tj. shiitake).

Podle intenzity inhibice/indukce vyvolané jednotlivými léky vyvinula Evropská léková agentura (EMA) a americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) klasifikační systém pro inhibitory a induktory CYP450 (7, 18). Inhibitory a induktory jsou podle míry zvýšení/snížení celkové expozice substrátu daného enzymu děleny na silné, středně silné a slabé. Jako farmakokinetický parametr se v praxi používá plocha pod křivkou (AUC) ovlivňovaného substrátu. Silný inhibitor zvýší AUC $\geq 5\times$, středně silný zvýší expozici substrátu $\geq 2\times$ ale $\leq 5\times$; a slabým inhibitorem je látka, která zvýší expozici substrátu na 125–200 % (tedy zvýšení AUC $\geq 1,25\times$ ale $\leq 2\times$). Charakteristika síly indukce je obdobná: Silný induktor způsobí $\geq 80\%$ snížení AUC substrátu, středně silný induktor snižuje AUC $\geq 50\%$, ale $< 80\%$, a slabý induktor sníží AUC

$\geq 20\%$ ale $< 50\%$ (18). Je třeba dodat, že i slabý inhibitor/induktor může v některých konkrétních situacích vést ke klinicky významné interakci, záleží na terapeutickém indexu substrátu. Za rizikové substráty můžeme vždy považovat léčiva s tzv. úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin, valproát, cyklosporin), u nichž i malá změna v plazmatické koncentraci může mít nežádoucí až toxické důsledky.

LÉKOVÉ INTERAKČNÍ DATABÁZE

Lékové interakční databáze jsou rozšířeným a populárním nástrojem využívaným k hodnocení LI ve farmakoterapeutickém režimu konkrétních pacientů. Tyto databáze bývají i zabudovány v preskripčních programech lékařů nebo v lékárenském software. Je však třeba si uvědomit, že zpravidla pouze mechanicky uvádějí kombinace léčiv, u kterých byla interakce nějakým způsobem popsána, kvalita informace je v některých případech malá a může být zavádějící. Například LI methotrexátu \times kyseliny acetylsalicylové je klinicky významná až při vysokých dávkách acetylsalicylové kyseliny, nicméně interakční programy ji uvádějí i při podání antiagregačních dávek. Je třeba vždy vyhodnotit, u jakého

pacienta a v jakých dávkách byla léčiva zkoumána, zda měla v dané studii LI klinický dopad, nebo zda byla pouze zaznamenána statisticky významná změna v expozici léčiva bez vlivu na pacienta. Proto je zcela nezbytné, aby takový program byl adekvátně doplněn odkazy a popisy klinických studií, ze kterých čerpá. To splňují například *DrugAgency* – databáze lékových interakcí a *Lexicomp*. Nevhodné jsou z tohoto pohledu volně dostupné databáze (*Medscape, Drugs.com*).

V databázích jsou uváděny i farmakodynamické (tedy více intuitivní) LI. V řadě případů je ale kombinace léčiv se stejným farmakodynamickým účinkem zamýšlená (např. kombinace antikoagulačního a antiagregačního léčiva) a upozornění z databáze je pro lékaře zbytečné a klinicky irelevantní. Interakční programy jsou tedy pouze pomůckou pro provedení hlubší analýzy popisovaných lékových interakcí a vyhledání informačního zdroje, ze kterého databáze vychází, by mělo být automatickou součástí hodnocení významnosti LI.

Nesprávné vyhodnocení předpokládaného klinického dopadu, a tedy přecenění či podcenění LI, může mít za následek poškození pacienta, pokud je ukončeno podávání interagujícího léčiva (a nemoc není adekvátně léčena), nebo pokud se léčivo ponechá v medikaci (a účinek je výrazně snížen nebo zvýšen). Při hodnocení klinické relevance LI a návrhu dalšího opatření (například doporučení změření plazmatické koncentrace léčiva, úprava dávky nebo vyhledání vhodnější lékové alternativy) má nezastupitelnou roli klinický farmaceut nebo farmakolog.

DALŠÍ PŘÍKLADY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ Z PRAXE

KLARITHROMYCIN * DABIGATRAN-ETEXILÁT

Dabigatran-etexilát je prolečivo, které je hydrolyticky rozkládáno na účinný dabigatran, je eliminováno převážně renálně, není metabolizováno enzymem ze skupiny CYP450. Při znalosti těchto farmakokinetických parametrů by mohla vzniknout falešná představa, že léčivo nebude podléhat žádné závažné farmakokinetické lékové interakci. Dabigatran-etexilát je však substrátem P-gp, který efloxem z enterocytů zajišťuje jeho malou biologickou dostupnost. Proto se při současném podávání silného inhibitoru P-gp (např. klarithromycinu) zvýší absorpce dabigatran-etexilátu ze střeva, a tedy plazmatické koncentrace dabigatranu s rizikem vzniku nežádoucího účinku (krvácení). Výrobce uvádí, že při podávání běžné dávky klarithromycinu (500 mg 2x denně) současně s dabigatran-etexilátem (není specifikována dávka a délka současného podávání) zdravým dobrovolníkům se hodnoty AUC zvýšily 1,19násobně a C_{max} (maximální plazmatická koncentrace) 1,15násobně (19). Tyto relativně nízké hodnoty se neshodují s výsledky jiných klinických studií. X. Delavenne et al. prokázali zvýšení AUC o 60 % a zvýšení C_{max} o 49 % (20). V jiné studii se hodnoty AUC dabigatran-etexilátu při podávání s klarithromycinem zvýšily až 2násobně (21).

Klinický dopad této LI byl popsán rovněž v retrospektivní kohortové studii. Autoři sledovali rozdíl ve výskytu krvácení u pacientů pokročilého věku (průměrný věk 77,6 let), kterým byl chronicky podáván některý z DOAC (dabigatran-etexilát, apixaban a rivaroxaban) a při infekčním onemocnění jim byl do medikace přidán klarithromycin nebo azithromycin. Z výsledků vyplývá, že při podávání klarithromycinu je vyšší

riziko rehospitalizace do 30 dnů z důvodu velkého krvácení u všech chronicky podávaných DOAC (22). Výrobce doporučuje pečlivě sledování známek krvácení při podávání dabigatran-etexilátu s inhibitory P-gp, a to zejména pokud se rizikové faktory kombinují (19).

LÉKOVÉ INTERAKCE KINÁZOVÝCH INHIBITORŮ

Inhibitory proteinových kináz jsou malé molekuly, které se podávají perorálně a používají se především v léčbě mnoha nádorových onemocnění. Některé z nich mají velký interakční potenciál. Zde uvádíme pouze některé z velkého množství LI, ke kterým při terapii těmito léčivy může dojít. V případě léčby kinázovými inhibitory je třeba mít riziko LI na paměti při jak při zahajování terapie těmito inhibitory, tak i při každé změně farmakoterapie pacienta.

Absorpce kinázových inhibitorů je často závislá na pH žaludku, u některých léčiv je ovlivnění farmakokinetických parametrů klinicky významné. Například v případě erlotinibu dochází ke snížení rozpustnosti při pH > 5 a při podávání inhibitorů protonových pump (PPI) bylo zaznamenáno významné snížení jeho AUC a maximální koncentrace (23). Většina z inhibitorů proteinových kináz je metabolizována CYP3A4, řada z nich je i substrátem dalších enzymů či transportérů. Výrobce LP s účinnou látkou olaparibem udává zvýšení maximální plazmatické koncentrace olaparibu v průměru o 42 % a zvýšení AUC průměrně o 170 % při podávání s itrakonazolem. Při nutnosti souběžného podávání se doporučuje snížit dávku (24). Některé kinázové inhibitory mohou rovněž významně zasahovat do metabolismu jiných léčiv. Například krizotinib, ceritinib a dasatinib jsou významnými inhibitory CYP3A4, naopak jiní zástupci z této lékové skupiny (dabrafenib, vemurafenib) jsou induktory tohoto enzymu.

Při predikci klinického dopadu LI kinázových inhibitorů by bylo dobrým řešením využití terapeutického monitorování plazmatických koncentrací (TDM). U většiny těchto léčiv je dobře popsán vztah účinku a plazmatické koncentrace. Pro některá léčiva (imatinib, sunitinib) z této skupiny jsou dostupné práce, které popisují přínos měření plazmatických koncentrací (25). V rutinní klinické praxi se však TDM kinázových inhibitorů využívá zatím málo.

ZÁVĚR

Lékové interakce mohou mít u pacienta zásadní podíl na snížení účinku léčby nebo výskytu nežádoucích účinků. U polymorbidního pacienta s polypragmazií je velká pravděpodobnost, že bude mít v medikaci léčiva s vysokým interakčním potenciálem. Může se vyskytnout kombinace několika silných induktorů/inhibitorů, popřípadě současně podávaný inhibitor a induktor. Řada LI nebyla dosud v odborné literatuře uspokojivě popsána a na problematiku LI narážíme i při vývoji nových léčiv.

Při interpretaci a návrhu řešení LI dochází ke kombinaci více faktorů a je obtížně predikovatelný poměr risk/benefit podávané léčby. U řady léčiv je již dostupná služba TDM. Vždy je vhodné potenciální klinický dopad lékové interakce konzultovat v rámci multidisciplinárního týmu, ve kterém by měl být přítomen i klinický farmaceut nebo farmakolog.

Prohlášení o střetu zájmů

Autorky práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Seznam použitých zkratk

AUC	area under the curve (plocha pod křivkou)
BRCP	breast cancer resistance protein
BSEP	bile salt export pump
C_{max}	maximální plazmatická koncentrace
CYP	enzymy cytochromu P450
DOACs	přímá perorální antikoagulancia
EBM	medicína založená na důkazech
EM	extenzivní (rychlý) metabolizátor
EMA	Evropská léková agentura
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (USA)
IM	intermediární metabolizátor
GIT	gastrointestinální trakt
LI	léková interakce
LP	léčivý přípravek
MATE	multi-drug and toxin extrusion protein
MRP	multi-drug resistance-associated protein
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptides
OCT	organic cation transporter
OCTN	organic cation transporter novum
PEPT	peptide transporter
P-gp	glykoprotein P
PM	pomalý metabolizátor
TDM	therapeutic drug monitoring (terapeutické monitorování plazmatických koncentrací)
TPMT	thiopurinmethyltransferáza
UGT	uridindifosfát glukuronosyltransferáza
UM	ultrarychlý metabolizátor

Literatura

- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017; 17: 1–10.
- Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Saf* 2016; 39: 109–116.
- Marengoni A, Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *Brit Med J* 2015; 350: h1059.
- Květina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. *Klín Farmakol Farm* 2003; 1: 17–21.
- Suchopár J, Prokeš M, Suchopár Š. Lékové interakce. Obecné aspekty lékových interakcí (svazek 1a, 1b). *DrugAgency*, Praha, 2023.
- ASHP Injectable Drug Information. *ASHP*, 2023. Dostupné na: www.ashp.org/products-and-services/injectables
- Stockley's Interactions Checker. *Pharmaceutical Press*, 2024 Mar 12. Dostupné na: www.pharmaceuticalpress.com/products/stockleys-interactions-checker
- Lakehal F, Wurden CJ, Kalthorn TF, Levy RH. Carbamazepine and oxcarbazepine decrease phenytoin metabolism through inhibition of CYP2C19. *Epilepsy Res* 2002; 52: 79–83.
- Di Gennaro L, Lancellotti S, De Cristofaro R, De Candia E. Carbamazepine interaction with direct oral anticoagulants: help from the laboratory for the personalized management of oral anticoagulant therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48: 528–531.
- Mannheimer B, Andersson ML, Järnbert-Pettersson H, Lindh JD. The effect of carbamazepine on warfarin anticoagulation: a register based nationwide cohort study involving the Swedish population. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 765–771.
- Breithaupt MH, Krohmer E, Taylor L et al. Time course of CYP3A activity during and after metazolam (dipyron) in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89: 2458–2464.
- Khan S, Jones S, Preston CL. Theophylline interactions. *Pharm J* 2014; 293: 7818.
- Zhao M, Ma J, Li M et al. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 12808.
- Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review. *Curr Drug Targets* 2018; 19: 38–54.
- Pechandová K, Buzková H, Slaná O, Perlík F. Efluxní transmembránový transportér – P-glykoprotein. *Klín Biochem Metab* 2006; 4: 196–201.
- Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H et al. Cellular localization of the multi-drug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 7735–7738.
- Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 59–98.
- Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers. *FDA*, 2023 May 6. Dostupné na: www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers
- SPC Pradaxa. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0029326
- Delavenne X, Ollier E, Basset T et al. A semi mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 107–113.
- Gouin Thibault I, Delavenne X, Blanchard A et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 273–283.
- Hill K, Sucha E, Rhodes E et al. Risk of hospitalization with hemorrhage among older adults taking clarithromycin vs azithromycin and direct oral anticoagulants. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1052–1060.
- SPC Tarceva. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0025419
- SPC Lynparza. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0222935
- Lankheet NAG, Kloth JSL, Gadellaa-van-Hooijdonk CGM et al. Pharmacokinetically guided sunitinib dosing: a feasibility study in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2014; 110: 2441–2449.
- Musil D. Akutní infekce, žilní trombóza a doporučená tromboprofylaxe. *Vnitř Léč* 2020; 66: 17–23.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Karolína Russ

Oddělení klinické farmacie
Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice
Zalužanského 1192/15, 703 00 Ostrava
Tel.: 720 073 342, 720 941 142
e-mail: karolina.russ@vtn.igel.cz

Možné přístupy v hodnocení adherence

Alena Pilková

Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. čes. 2024; 163: 18–23

SOUHRN

Řada pacientů neužívá léky tak, jak byly předepsány lékařem, ať již úmyslně či nezámyslně. Tento jev, nejčastěji označovaný jako neadherence, vede k suboptimální léčebné odpovědi a zvyšování nákladů na zdravotní péči. Pro odhalení neadherence máme k dispozici kromě nepřímých metod také metody přímé, detekující přítomnost léčiva v organismu pacienta. Prostou kontrolou sérových koncentrací a hodnocením adherence na základě přítomnosti, či absence měřitelné koncentrace léčiva nebo metabolitu ve vzorku krve je však obtížné odlišit úplnou adherenci od adherence částečné, tj. stavu, kdy pacient užívá lék nepravidelně, nebo od maskované neadherence, kdy pacient užije lék pouze jednorázově před návštěvou lékaře. Možné zpřesnění této metody umožňuje využití farmakokinetických simulací, které umožní odhadnout, zda změřená hodnota odpovídá koncentraci po jednorázovém, případně krátkodobém podávání, nebo zda se jedná již o ustálený stav, který potvrzuje dlouhodobou adherenci. Nemusí se přitom jednat pouze o analýzu koncentrace samotného léčiva, ale může být využit jeho metabolit s výhodnějšími farmakokinetickými parametry (především s dlouhým biologickým poločasem eliminace).

Jelikož v mnoha případech může být neadherence způsobena několika různými příčinami, i její odhalení a řešení vyžaduje komplexní zapojení více přístupů a je prostorem pro multidisciplinární spolupráci.

KLÍČOVÁ SLOVA

adherence, compliance, lékový management, monitorování koncentrací léčiv

SUMMARY

Pilková A. Possible approaches to adherence assessment

Many patients do not take their medication as prescribed by their physician, either intentionally or unintentionally. This phenomenon, most referred as nonadherence, leads to suboptimal treatment response and increased healthcare costs. To detect nonadherence, in addition to indirect methods, we also use direct methods that detect the presence of the drug in patient's body. However, by simple assessment based on the presence or the absence of a measurable concentration of the drug or its metabolite in a blood sample, it is difficult to distinguish complete adherence from partial adherence, i.e., a situation where the patient takes the drug irregularly, or from masked adherence, where the patient takes his medicine only once before a medical appointment.

A possible refinement may be allowed using pharmacokinetic simulations, which estimate whether the measured value corresponds to the expected drug level after a single or short-term administration, or whether it represents steady state confirming long-term adherence. Not only an analysis of a parent drug, but also its metabolite with more favourable pharmacokinetic properties (especially with longer half-life) can be used.

Since, in many cases, nonadherence can be caused by several different reasons, multiple approaches in its detection and management are required and a multidisciplinary approach should be involved.

KEYWORDS

adherence, compliance, drug management, therapeutic drug monitoring

ÚVOD

Současná medicína nabízí širokou škálu účinných léčiv, ale i při nastavení optimálního lékového režimu zahrnujícího platná doporučení a reflektujícího individuální přístup k pacientovi je skutečný benefit především závislý na tom, zda pacient bude tento lékový režim dodržovat. Skutečností je, že řada pacientů neužívá léky tak, jak jsou jim lékařem předepsány, a může se jednat jak o úmyslné rozhodnutí, tak o nezámyslné jednání.

Možnými příčinami mohou být faktory na straně pacienta (nedostatek motivace k léčbě, nedůvěra, kognitivní deficit, zapomnětlivost apod.) či faktory spojené s medikací samotnou (obava z nežádoucích účinků nebo jejich manifestace, finanční náročnost apod.), případně jde o důsledek nedostatečné komunikace (nedůvěra, nepochopení léčebného cíli či nutnosti léčby asymptomatických onemocnění) (1). Rizikovými faktory pro rozvoj neadherence jsou také dlouhodobá terapie a polypragmzie, zvláště v případech, že je vyžadováno komplikované podávání léčiv vícekrát denně, v různém časovém odstupu, a kombinace léků s odlišným podáváním ve vztahu k jídlu (2).

TERMINOLOGIE

V literatuře se setkáme s různými pojmy: Nejstarší termín **compliance** (dodržování) má dnes již negativní podtón vzhledem k předpokládané pasivní pozici pacienta, v současné době (a dále v rámci tohoto sdělení) tedy využíváme spíše termínu **adherence** zdůrazňující aktivní zapojení pacienta do vlastního terapeutického plánu. Výraz **konkordance** (shoda) vyjadřuje sdílenou zodpovědnost a rovnoprávnější vztah pacienta a lékaře, **perzistence** pak popisuje dobu, po kterou pacient pokračuje v předepsané léčbě.

Ať už využijeme jakoukoliv terminologii, cílem výzkumu v oblasti správného užívání léčiv je snaha zajistit, aby pacient užíval správné léky ve správné dávce, správném čase a správným způsobem (3).

PŘÍSTUPY KE ZLEPŠENÍ ADHERENCE

Na zlepšení adherence k farmakoterapii se může podílet jak pacient (či jeho rodina), tak zdravotničtí pracovníci. Nejlepšího výsledku lze pravděpodobně dosáhnout kombinací různých přístupů, mezi které patří správná komunikace

s pacientem (vysvětlení důležitosti podávaných léčiv, včetně informací o času a způsobu podávání, možnostech podávání dle potřeby, režimových opatřeních pro optimální léčebný účinek a minimalizaci nežádoucích účinků, předání informací ve formě medikačních listů), zjednodušení lékového režimu (podávání léčiv vyžadujících méně časté dávkování včetně využití moderních lékových forem s kontrolovaným uvolňováním, preskripce fixních kombinací, posouzení pacientovy schopnosti manipulovat s konkrétní lékovou formou a zohlednění jeho možností ve vztahu k úhradě léčiv) a využití vhodných pomůcek pro vyloučení nezamýšlené neadherence (lékových dávkovačů či mobilních aplikací) (2).

METODY SLEDOVÁNÍ NEADHERENCE

Neadherence pacienta je jednou z příčin selhání terapie, progresse onemocnění a zvýšení nákladů na léčbu. Na neadherenci pacienta můžeme v některých případech usuzovat z laboratorních a klinických pozorování, mezi které patří např. absence glykosurie při podání inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), nepřítomnost změn barvy moči po podání některých antibiotik (metronidazol, rifampicin) nebo nedostatečná terapeutická odpověď na podání léčiv (absence bradykardie po podání betablokátorů) či chybějící projevy jejich typických nežádoucích účinků (perimaleolární otoky při terapii blokátory kalciového kanálu). Dále lze využít několika možností sledování adherence, dělených na metody nepřímé (kdy usuzujeme na užití léku pomocí sledování pacientova chování, jako je např. vyzvednutí léku v lékárně, otevření dávkovače či použití aplikátoru, ale nemáme důkaz o skutečném podání do organismu a pacient může aplikaci jen předstírat) a metody přímé (ujišťující o výskytu léčiva v organismu pacienta). Každá z uvedených metod má přitom své výhody i nedostatky (tab. 1).

Při sledování publikované literatury zabývající se adherencí k léčbě je potřeba vzít v úvahu, že různé metody poskytují výsledky s různou přesností a že populace pacientů se v tomto ohledu mohou rovněž výrazně lišit, např. Lee et al. v metaanalýze zahrnující sledování adherence k antihypertenzní terapii u 27 milionů pacientů zjistili, že prevalence neadherence se dle typu metody pohybovala mezi 27 a 40 %, rozdíly byly také pozorovány mezi různými částmi světa, definovanými jak zeměpisně, tak ekonomickým statusem (4).

Řada těchto nástrojů se uplatňuje zejména v klinickém výzkumu, nicméně i v klinické praxi dochází k rozvoji nových přístupů s cílem monitorování a zlepšení adherence. Postupně se objevují registrované léčivé přípravky s integrovanými prvky umožňujícími kontrolu užití, jedná se např. o inhalační přípravek obsahující fixní trojkombinaci indakaterolu, glykopyrronia a momethasonu, k němuž lze volitelně připojit digitální pomůcku zaznamenávající použití a umožňující připomenutí další dávky a sdílení informací s ošetřujícím lékařem (5). Obdobně tzv. chytrá inzulínová pera (*smart pens*) uchovávají informace o proběhlých aplikacích s převoditelností do mobilní aplikace, poskytující informace pacientovi i lékaři (6), historii podání zaznamenává též *smart* aplikátor pro podání interferonu β -1a (7). Uvedené příklady sice umožňují pouze nepřímé sledování adherence, pro pacienty s neúmyslnou neadherencí v důsledku zapomnětlivosti jsou však přínosem.

V roce 2017 americký Úřad pro kontrolu léčiv a potravin (FDA) schválil tablety s obsahem aripiprazolu představující

koncept přímého sledování adherence. Do tablety je integrován polykatelný senzor vytvořený z materiálu běžně obsaženého ve stravě a signál vznikající po kontaktu s žaludeční kyselinou je zaznamenán do zevního zařízení nalepeného na těle ve formě náplasti. Dále jsou informace shromažďovány prostřednictvím mobilní aplikace a sdíleny s ošetřujícím lékařem. Na principu této technologie byla provedena též řada pilotních studií zahrnujících antihypertenziva, perorální antidiabetika, antituberkulotika, antiretrovirotika, přímá antivirotika pro terapii hepatitidy C, mykofenolát sodný aj. (8, 9). Tímto způsobem může mít lepší kontrolu nad užíváním léku pacient i jeho ošetřující lékař, který na základě sledování adherence může pacienta včas kontaktovat a předejít relapsu onemocnění či závažným komplikacím spojenými s vynecháním dávek.

SLEDOVÁNÍ ADHERENCE POMOCÍ MĚŘENÍ SÉROVÝCH KONCENTRACÍ LÉČIV

Měření sérových koncentrací léčiv je využíváno zejména na účelem řízení terapie u léčiv s úzkým terapeutickým oknem pro zajištění účinných a bezpečných dávek pro konkrétního pacienta (přístup označovaný jako terapeutické monitorování léčiv). Záchyt přítomnosti léku v krvi pacienta je však také jednou z přímých metod sledování adherence, jejíž využití je podpořeno řadou odborných společností. Jako jednu z nejpřesnějších metod ji zmiňuje například společné doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) (10), pro vyloučení neadherence je vhodné ji využít i dle České společnosti pro hypertenzi (11), Psychiatrické společnosti ČLS JEP (12) aj.

I tato metoda má však mnohé limity: Umožňuje stanovení adherence v omezeném časovém rozmezí, nereflextuje chování pacienta v řádu týdnů či měsíců; a naopak i krátkodobě, často jen jednorázové požití léku před návštěvou lékaře (tzv. *white coat adherence* či „maskovaná neadherence“), způsobí jeho měřitelnou sérovou koncentraci. Tento efekt se může projevit rozdílným způsobem v závislosti na vlastnostech daného léčiva i konkrétního pacienta (tab. 2).

Pro zapojení farmakokinetické analýzy je zcela zásadní, že doba potřebná k úplné eliminaci léčiva z organismu a také doba do nástupu ustáleného stavu po zahájení užívání léčiva je dána 4–5násobkem jeho plazmatického biologického poločasu eliminace. U léčiv s dlouhým plazmatickým biologickým poločasem eliminace (a tedy relativně pomalou eliminací) zachytíme s větší pravděpodobností přítomnost léčiva i při nepravidelném užívání, zároveň u těchto léčiv koncentrace při pečlivém a opakovaném užívání dosahuje výrazně vyšších hodnot než při jednorázovém použití. Jedná se tak o ideální léky, u kterých je možno pomocí farmakokinetické analýzy odhadnout, zda pacient lék užil pouze jednou nebo nepravidelně, nebo zda jej užívá opakovaně a v souladu s preskripcí.

Naopak u léčiv s krátkým biologickým poločasem eliminace (a tedy rychlou eliminací) může při odběru s delším časovým odstupem od užití, někdy již před podáním další dávky, dojít k poklesu na velice nízkou nebo neměřitelnou koncentraci a tím i k riziku neoprávněného podezření na neadherenci, přestože pacient lék užil (obr. 1). Je tedy zřejmé, že některé léky (např. amlodipin, doxazosin, řada antidepresiv) budou mít předpoklady ke spolehlivému využití při monitorování adherence, jiné (spironolakton, většina inhibitorů

Tab. 1 Metody sledování adherence

Metody	Popis	Poznámky
Nepřímé (nepotvrzují skutečné užití léku pacientem)		
Počítání tablet	hodnocení počtu nespotebovaných tablet	<ul style="list-style-type: none"> • levná metoda • lehce ovlivnitelné
Hlášení pacientem	záznamy vedené pacientem (např. deníky, mobilní aplikace)	<ul style="list-style-type: none"> • mobilní aplikace mohou plnit i funkci upozornění na nutnost užití léčiva • validita klesá s rostoucím časem mezi užitím léku a záznamem • je nutná adherence nejen k užití léku, ale i k vytváření záznamu
	standardizované dotazníky	<ul style="list-style-type: none"> • subjektivní, tendence k nadhodnocení pacientem • v závislosti na typu dotazníku a pokládaných otázkách mohou pomoci s odhalením pacientovy motivace a obav • publikována je řada standardizovaných dotazníků, ovšem jsou validovány jen pro některé jazykové verze a klinické obory
Lékový záznam	informace o preskripci a výdeji léčiv, v Česku tč. pro lékaře dostupný zpětně za období 5 let, pro lékárníky a klinické farmaceuty za posledních 12 měsíců	<ul style="list-style-type: none"> • zachycuje dlouhodobou adherenci (perzistenci) • vyzvednutí v lékárně nepotvrzuje užití léku • pacient může vyjádřit nesouhlas s nahlížením do záznamu • nezahrnuje užívání volně prodejných léčiv, léčiv na „receptožádanky“, centrové léky a léčiva podaná za hospitalizace
Elektronické monitorovací systémy	elektronické lahvičky, elektronické dávkovače, blistry se zabudovaným okruhem, záznam prostřednictvím pohybových senzorů (náramky apod.) a videonahrávek	<ul style="list-style-type: none"> • lahvičky zpravidla pro jeden lék, dávkovače i pro větší počet užívaných přípravků • elektronické dávkovače mohou upozornit na další dávku, zabránit neúmyslnému opakovanému podání • neodliší otevření ze zvědavosti (<i>curiosity opening</i>) nebo vyjmutí většího počtu tablet (<i>pocket dosing</i>) • u blisterů riziko náhodného zlomu • záznam pohybu spojeného s užitím léku může být zaměněn za jiné činnosti (konzumace stravy apod.) • riziko technických problémů
	smart aplikační pera a inhalátory	<ul style="list-style-type: none"> • mohou plnit i funkci upozornění na nutnost užití léčiva • riziko nedostatečného zabezpečení dat v online prostředí
Přímé		
Kontrolované podání léku	aplikace léčiva v přítomnosti zdravotnického personálu	<ul style="list-style-type: none"> • náročné na čas zdravotníků i pacienta • výhodné za hospitalizace nebo při méně častém podání • při předcházející neadherenci může vést k nežádoucím projevům (např. závažné hypotenzi)
Měření koncentrací léků a jejich metabolitů	monitorování přítomnosti v krvi nebo moči	<ul style="list-style-type: none"> • u léčiv s úzkým terapeutickým oknem využitelné i k ověření hladin v cílovém rozmezí • relativně finančně nákladná metoda • limitovaná výpovědní hodnota při částečné adherenci a pro sledování dlouhodobé adherence • závisí na farmakokinetických vlastnostech léčiva
Poživatelné senzory	po kontaktu s žaludeční tekutinou generují signál zaznamenaný vnějším senzorem nošeným na těle s následným záznamem do mobilní aplikace	<ul style="list-style-type: none"> • informuje o požití léku v reálném čase • riziko nepohodlí či intolerance vnějšího senzoru (lokální dráždění)

angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEi]) naopak budou k tomuto účelu nevhodné. V případě druhé skupiny léčiv nám však může pomoci stabilní metabolit s delším biologickým poločasem eliminace, který zastoupí funkci samotného léčiva (např. metabolit spironolaktonu kanrenon nebo aktivní metabolit ACEi, tzv. -priláty) (13).

V praxi tedy může být v některých případech i z důvodu interindividuálních rozdílů nesnadné hodnoty naměřených koncentrací léčiv správně interpretovat. To lze ilustrovat na následujícím příkladu.

KAZUISTIKA: MĚŘENÍ SÉROVÝCH KONCENTRACÍ ANTIHYPERTENZIV

49letý muž s obezitou 3. stupně, arteriální hypertenzí, hypertenzní kardiomyopatií, steatózou jater, hypothyreózou a dnovou artritidou byl přijat k redukční hospitalizaci před plánovaným bariatrickým výkonem. Pro vysoké vstupní hodnoty arteriálního tlaku (TK) byl proveden odběr krve ke stanovení přítomnosti antihypertenziv a vyloučení neadherence, kterou však pacient při odpovědi na cíleně položený dotaz rozhodně popíral. Další podrobnosti a výsledky stanovení jsou uvedeny v tab. 3.

Tab. 2 Faktory ovlivňující koncentraci léčiva v organismu

Faktory na straně léčiva	Faktory na straně pacienta
Farmakokinetické vlastnosti léčiva <ul style="list-style-type: none"> • absorpce • distribuce • metabolismus • exkrece Interindividuální variabilita (očekávaný rozptyl naměřených hodnot) Přítomnost lékových interakcí (souběžné podání inductorů nebo inhibitorů metabolizujících enzymů nebo transportních proteinů)	Velikost podané dávky Čas podání léčiva Čas odběru vzorku Charakteristiky pacienta: <ul style="list-style-type: none"> • věk • habitus • stav eliminačních funkcí • stav GIT při absorpci léčiv po p.o. podání • rasa/etnikum • pohlaví

Tab. 3 Příklad vyšetření hladin antihypertenziv u pacienta s podezřením na neadherenci

Charakteristika pacienta	muž, 49 let výška: 184 cm; hmotnost: 173 kg; BMI 51,1 kg/m ² ; BSA 2,97 m ²				
Farmakologická anamnéza	urapidil 30 mg 1-0-1, furosemid 40 mg 2-1-0, ramipril 5 mg 1-0-1, karvedilol 12,5 mg 1-0-1, lerkandipin 20 mg tbl 0-0-1, spironolakton 25 mg 1-0-0, alopurinol 300 mg 1-0-0, levothyroxin 25 µg 1-0-0				
Vstupní vyšetření (výběr)	TK: 210/129 mmHg - měřeno opakovaně na obou pažích; TF: 99/min; TT: 36,4 °C jaterní testy v normě, známá steatóza jater kreatinin 93 µmol/l, odp. eGFR 142,5 ml/min.				
Stanovení koncentrací antihypertenziv a přehled jejich farmakokinetických vlastností					
Léčivo a/nebo metabolit	Koncentrace (ng/ml)	Referenční dávka z literárních zdrojů a referenční hodnoty (C _{max} , ng/ml)	T _{max} (hod)	T _{1/2} (hod)	Čas od podání (hod)
ramiprilát	< 1*	5 mg; 26,6	2-4	13-17	9
spironolakton kanrenon	2,7 5,6	2x denně 50 mg; 146-250	1-3 2-4	1,3-1,4 8,9-23	9
urapidil	60,3	30 mg ER; 116 (104-232)	4-6	4,7 (3,3-7,6)	9
lerkanidipin	0,2	20 mg; 7,66 ± 5,90	1,5-3	8-10	21

Pozn.: Stanovení karvedilolu a furosemidu v době vyšetření laboratoř neprováděla.

BMI - body mass index; BSA - tělesný povrch (dle Mostellera); C_{max} - maximální koncentrace; eGFR - odhadovaná glomerulární filtrace (CKD-EPIcreat 2009, vypočteno se zohledněním pacientovy BSA); ER - prodloužené uvolňování; T_{1/2} - biologický poločas eliminace; T_{max} - čas dosažení maximální koncentrace; TF - tepová frekvence; TK - arteriální tlak; TT - tělesná teplota; eGFR - odhadovaná glomerulární filtrace.

Na základě provedeného odběru se nejednalo o pacienta s úplnou neadherencí k antihypertenzní léčbě. Na první pohled však byly některé ze zachycených koncentrací nižší než uvedené údaje z publikovaných studií. Přesto nelze automaticky předpokládat, že pacient neužívá léky tak, jak jsou mu předepsány. Je nutno zohlednit, že odběr krve pro stanovení koncentrací léčiv je proveden s delším časovým odstupem od dosažení předpokládané maximální koncentrace, pro kterou jsou určeny referenční hodnoty. Léčiva jsou navíc podávána v odlišných dávkách než v literárních zdrojích (nízká dávka spironolaktonu) a eliminace může být urychlena při přítomné glomerulární hyperfiltraci (ramiprilát). Literární rozmezí navíc vykazují vysokou interindividuální variabilitu (lerkanidipin). Roli může sehrát i habitus pacienta, který se významně liší od subjektů zúčastněných v provedených farmakokinetických studiích, přičemž u obezity 3. stupně byly u řady léčiv popsány změny farmakokinetických parametrů léčiv (14). Na otázku, zda se jedná o úplnou, či částečnou (white coat) adherenci, tedy nemůžeme na základě koncentrací léčiv jednoznačně odpovědět. Neodborné stanovení „terapeutického rozmezí“ na základě předpokládaných koncentrací podle seznamu léčiv bez uvedení souvisejících informací o době odběru a jejich následná aplikace na pacientovy laboratorní výsledky bez znalosti času požití léku,

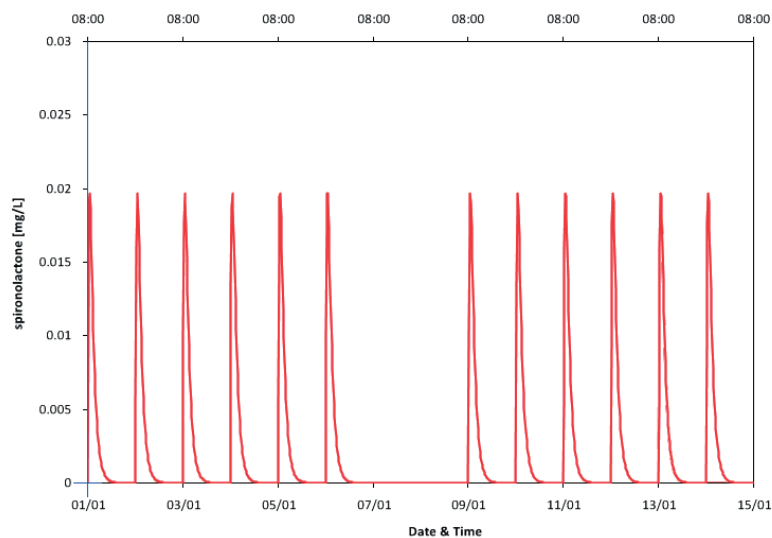
zohlednění času odběru a dávkovacího schématu je tedy často velmi zavádějící.

Za hospitalizace byla u pacienta diagnostikována obstrukční spánková apnoe, terapii kontinuálním přetlakem (CPAP) však pacient netoleroval. S úpravou antihypertenzní terapie (navýšení dávky spironolaktonu a záměna furosemidu, karvedilolu a urapidilu za indapamid, bisoprolol a rilmenidin) bylo dosaženo hodnot TK okolo 160/100 mmHg a tepové frekvence (TF) 70/min. Při ambulantní kontrole po 4 a 7 měsících pacient redukoval hmotnost o 20 kg, jsou zaznamenány hodnoty TK a TF 139/99 mmHg a 80/min, resp. 132/82 mmHg a 72/min.

MOŽNOSTI ZPŘESNĚNÍ INTERPRETACE KONCENTRACÍ LÉČIV K POSOUZENÍ ADHERENCE

Na uvedeném příkladu z praxe byly ilustrovány některé z limitů hodnocení adherence pomocí kontroly koncentrací léčiv. Samotná metoda vzhledem k obvyklé době setrvání léčiva v organismu pacienta bude vždy schopna u většiny chemických léčiv hodnotit adherenci v řádu maximálně několika dní, pro krátkodobé hodnocení a odlišení úplné a částečné neadherence se však nabízí možnost vytvořit

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

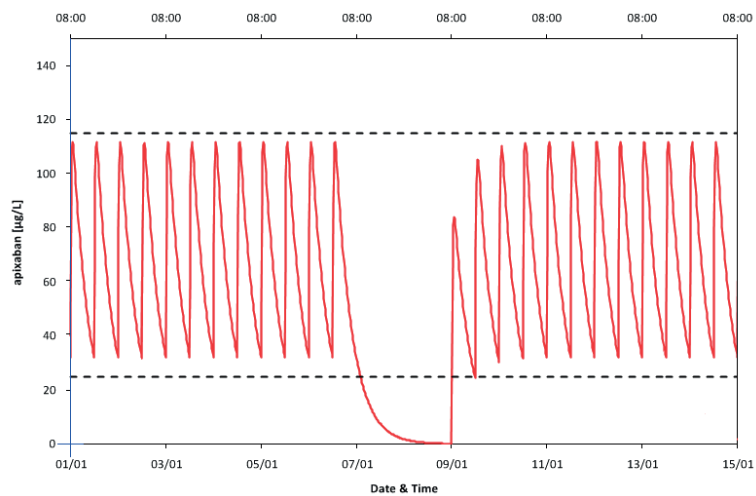


Modelový příklad:

Muž 70 let, 180 cm, 80 kg, BMI 24,7 kg/m², BSA 2,0 m²; bez známé hepatální insuficience, eGFR 99 ml/min (CKD-EPIcreat 2009), vynechané 2 dny terapie (07–08/01), příklad 3 léčiv s odlišným plazmatickým poločasem ($T_{1/2}$) – vypočteno softwarem MwPharm na základě individuálních charakteristik).

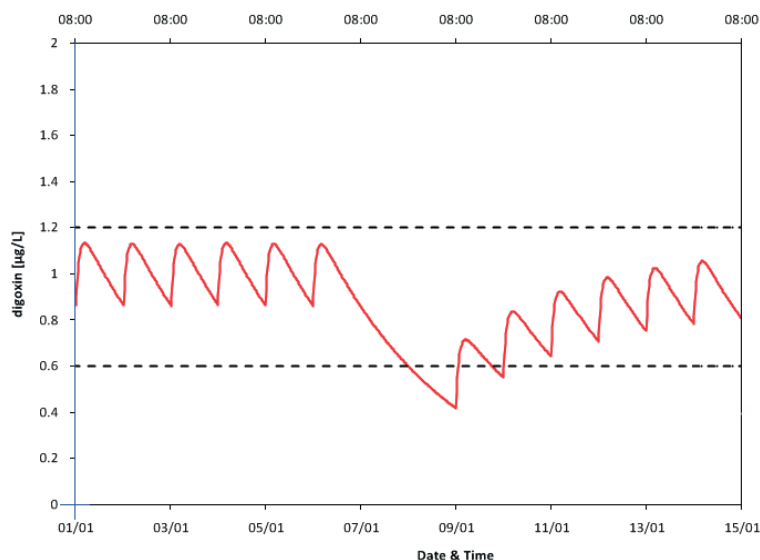
A) Spironolakton 25 mg 1× denně (8.00), $T_{1/2}$ 1,3 hod.

K poklesu do neměřitelných hodnot dochází nejen při přerušení terapie, ale již několik hodin po podání, přestože terapeutický účinek přetrvává, v tomto případě, díky aktivnímu metabolitu kanrenonu. Bez zohlednění této skutečnosti by mohlo dojít k neoprávněnému závěru, že pacient je neadherentní i ve dnech, kdy léčivo užívá.



B) Apixaban 5 mg 2× denně (8.00–20.00), $T_{1/2}$ 5,8 hod.

Při přerušení terapie dochází k významnějším změnám plazmatické koncentrace, během dvoudenní neadherence dojde k úplné eliminaci léčiva z organismu. Neadherenci odhalíme pouze v případě, že vyšetření provedeme cca > 24 hod. po podání poslední dávky a před obnovením užíváním.



C) Digoxin 0,250 mg 1× denně (8.00), $T_{1/2}$ 46,3 hod.

Přechodná neadherence se díky dlouhé eliminaci léčiva projevuje méně výrazným poklesem plazmatické koncentrace, nedojde k úplné eliminaci, v tomto případě tedy zachytíme i při dvoudenním přerušení terapie měřitelné hladiny a částečnou neadherenci metodou detekce pouze přítomnosti léčiva neodhalíme.

Obř. 1 Farmakokinetická simulace dopadu neadherence na průběh sérových hladin léčiv (pro simulace byl využit software MwPharm++, verze 1.5.4.26)

farmakokinetické modely, které by umožnily zodpovědět otázku, zda je zjištěná koncentrace léčiva v reálném rozmezí odpovídajícím pravidelnému užívání. V této oblasti v minulosti proběhly na našem pracovišti pilotní projekty s perindoprilem či spironolaktonem, které ukázaly, že při využití znalostí o farmakokinetických vlastnostech léčiv lze lépe určit částečnou neadherenci a celkově tak odhalit až dvojnásobný počet neadherentních pacientů.

Naopak lze tímto způsobem předejít falešnému podezření na neadherenci u některých pacientů a u léčiv s krátkým plazmatickým poločasem eliminace (13, 15). Je zajímavé, že doposud studie zabývající se adherencí k farmakoterapii farmakokinetický aspekt této problematiky zanedbávaly a omezovaly se na prosté měření přítomnosti léčiva v krvi pacienta (4).

Pro měření adherence na základě farmakokinetické analýzy nebudou nikdy vhodná všechna léčiva, ať už z důvodu krátkého biologického poločasu eliminace (což nemusí vždy způsobovat krátkou dobu účinku), nebo vysoce variabilní farmakokinetiky. V případě nevýhodných parametrů léčiva samotného je však možné pátrat po některých jeho metabolitech s vhodnějšími farmakokinetickými vlastnostmi. Zároveň pomocí kontroly poměru metabolitu a léčiva můžeme určit metabolickou kapacitu pacienta a dále tak zpřesnit farmakokinetickou analýzu (16). V zásadě lze tímto způsobem také přímo odhalit pacienty, kteří mají poměr koncentrací metabolitu a léčiva v rozmezí, které vylučuje opakované podání (např. nízká koncentrace kanrenonu v poměru k vyšší koncentraci spironolaktonu reflektuje užití první dávky léčiva relativně krátkou dobu před odběrem) (13).

ZÁVĚR

Neaderence k medikaci významně snižuje terapeutickou hodnotu léčiv a může být jednou z příčin, proč zamýšlený léčebný režim nepřináší pacientovi dostatečný prospěch. Vzhledem k významným zdravotním i ekonomickým důsledkům je důležité hledat cesty ke zlepšení adherence cestou optimalizace lékového režimu a opakované edukace pacienta.

V případě podezření na neadherenci pak lze využít vhodných metod k jejímu stanovení, včetně měření sérových koncentrací léku a následné zhodnocení výsledků na základě farmakokinetické analýzy. V současné době je tato metoda limitována nedostatkem spolehlivých farmakokinetických modelů pro antihypertenziva a hypolipidemika, případně další chronicky užívané léky. Stále je k dispozici také poměrně málo údajů o farmakokinetice jednotlivých metabolitů těchto léčiv, které by bylo možno k analýze využít. Je však jednoznačné, že zahrnutí farmakokinetické analýzy může výrazně zvýšit výpovědní hodnotu provedeného měření sérové koncentrace. V této oblasti se tak nabízí prostor pro multidisciplinární spolupráci ošetřujících lékařů s klinickými farmaceuty nebo farmakology.

Literatura

- Kleinsinger F.** The unmet challenge of medication nonadherence. *Perm J* 2018; 22: 18–033.
- Jimmy B, Jose J.** Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J* 2011; 26: 155–159.
- Fraser S.** Concordance, compliance, preference or adherence. *Patient Preference Adherence* 2010; 4: 95–96.
- Lee EKP, Poon P, Yip BHK et al.** Global burden, regional differences, trends, and health consequences of medication nonadherence for hypertension during 2010 to 2020: a meta-analysis involving 27 million patients. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e026582.
- SPC Enerzair Breezhaler. Dostupné na: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_cs.pdf
- Adolfsson P, Hartvig NV, Kaas A et al.** Increased time in range and fewer missed bolus injections after introduction of a smart connected insulin pen. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 709–718.
- Lugaresi A.** RebiSmart™ (version 1.5) device for multiple sclerosis treatment delivery and adherence. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10(2): 273–283.
- Alipour A, Gabrielson S, Patel PB.** Ingestible sensors and medication adherence: focus on use in serious mental illness. *Pharmacy (Basel)* 2020; 8: 103.
- Chai PR, Vaz C, Goodman GR et al.** Ingestible electronic sensors to measure instantaneous medication adherence: a narrative review. *Digit Health* 2022; 8: 20552076221083119.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al.** 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–3104.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J a kol.** Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze & kardiologická prevence* 2022; 2 (Suppl.).
- Češková E, Šilhán P, Kacivřová I a kol.** Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii. Doporučené postupy psychiatrické péče 2018. *Psychiatrická společnost ČLS JEP*, 13. 9. 2018. Dostupné na: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/monitorovani-lecby-psychofarmaky/terapeuticke-monitorovani-leciv-v-psychiatrii>
- Pilková A, Šíma M, Hartinger JM et al.** Novel approach to adherence assessment based on parent drug and metabolite pharmacokinetics: pilot study with spironolactone. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2022, doi: 10.5507/bp.2022.048.
- Pilková A, Hartinger JM.** Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů. *Vnitř Lék* 2020; 66: 465–471.
- Šíma M, Vodička M, Marešová V et al.** Adherence with perindopril therapy: a pilot study using therapeutic drug monitoring of perindoprilat and an evaluation of the clearance estimation. *Int J Clin Pharm* 2017; 39: 1095–1100.
- Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP et al.** Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 70–78.
- Mason M, Cho Y, Rayo J, Gong Y et al.** Technologies for medication adherence monitoring and technology assessment criteria: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2022; 10: e35157.
- Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN.** An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep* 2019; 92: 117–122.
- Osman H, Alghamdi R, Gupta P.** Review of the methods to measure nonadherence with a focus on chemical adherence testing. *Translat Metab Syndr Res* 2022; 5: 1–9.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Alena Pilková

Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN
Na Bojišti 1, 128 00 Praha 2
Tel.: 224 964 135
e-mail: alena.pilkova@vfn.cz

Akatizie – častý, ale obtížně rozpoznatelný nežádoucí účinek?

Jindřiška Voláková

Oddělení klinické farmacie FN Olomouc
Mobilní hospic Nejste sami, z. ú., Olomouc

Čas. Lék. čes. 2024; 163: 24–31

SOUHRN

Poléková akatizie je řazena mezi extrapyramidové nežádoucí účinky léčiv. Ačkoliv je možná nejčastějším extrapyramidovým nežádoucím účinkem, bývá – na rozdíl od ostatních (dystonie, tremor, myoklonus, chorea, parkinsonismus) – mnohdy přehlédnuta či zaměněna za neklid nebo agitovanost jiné etiologie.

Léčiva nesoucí riziko akatizie (zejména antipsychotika, antiemetika, antidepressiva) patří k často užívané farmakoterapii. Použití těchto léčiv je mnohdy (např. v paliativní medicíně, v onkologii, v geriatrii) komplikováno závažným stavem pacienta s renálním a hepatálním selháváním, alterovanou hemodynamikou, neurologickým deficitem a řadou dalších komorbidit, což riziko projevu extrapyramidových nežádoucích účinků zvyšuje. V mnoha situacích může být akatizie obtížněji rozpoznatelná a snáze jí může být přisouzena jiná než poléková etiologie, zejména mimo obory psychiatrie a neurologie. Variabilita klinického obrazu a podobnost s jinými klinickými jednotkami, jež se častěji vyskytují (úzkostné poruchy, delirium, agitovaná deprese, syndrom neklidných nohou atd.), mohou vést k obtížnému rozpoznání etiologie a k použití či navýšení medikace, která potíže spíše zhorší. Zároveň se jedná o nežádoucí účinek, který může být zdrojem velmi silné zátěže nemocného a zásadně snižovat jeho kvalitu života.

KLÍČOVÁ SLOVA

extrapyramidové nežádoucí účinky, akatizie, antipsychotika, antidepressiva, antiemetika

SUMMARY

Voláková J. Akathisia – common but often underrecognized or misdiagnosed adverse effect?

Drug induced akathisia is classified as an extrapyramidal adverse effect. Although akathisia is quite common extrapyramidal adverse effect, it is often overlooked or mistaken for restlessness or agitation of another etiology.

Drugs associated with the risk of extrapyramidal adverse effects (antipsychotics, antiemetics, antidepressants) belong to frequently used pharmacotherapy. The use of these drugs is often complicated by serious condition of a patient and several other comorbidities, which increase the risk of the aforementioned adverse effects. In many situations, akathisia can be more difficult to recognize and more easily attributed to non-drug etiology, especially outside the fields of psychiatry and neurology.

The variability of the clinical symptoms and the similarity to other clinical entities that occur frequently (anxiety, delirium, agitated depression, restless legs syndrome, etc.) can lead to difficult determination of the etiology and to the administration of medication, which tends to worsen the problem. At the same time, akathisia can be a source of very strong distress for a patient and fundamentally reduce his quality of life.

KEYWORDS

drug-induced movement disorders, akathisia, antipsychotics, antidepressants, antiemetics

ÚVOD – EXTRAPYRAMIDOVÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Extrapyramidové příznaky se mohou rozvinout jako nežádoucí účinky celé řady léčiv. Patofyziologickou podstatou extrapyramidových nežádoucích účinků (ENÚ) je ovlivnění dopaminergní transmise a dopaminových receptorů a narušení rovnováhy mezi dopaminem, acetylcholinem, případně dalšími neurotransmitery v centrální nervové soustavě (CNS), zejména v oblasti bazálních ganglií a jejich nigrostriatální dráhy, která je významnou součástí extrapyramidového systému. Nejvýznamnější lékovou skupinou spojenou s výskytem ENÚ, jsou proto logicky antipsychotika a další léčiva farmakodynamicky přímo interagující s dopaminergní transmisí (např. metoklopramid, thiethylperazin, promethazin, depletory dopaminu, cinarizin, trimetazidin). Další skupinou léčiv jsou látky zasahující do dopaminergních cest nepřímo či narušující neurotransmitterovou rovnováhu v CNS (např. antidepressiva, cholinergika, antiepileptika) (1–3).

V diagnostice a managementu ENÚ je zásadní jejich klasifikace a rozlišení, o jaký typ ENÚ se jedná. Podle časového profilu dělíme ENÚ na akutní, subakutní a pozdní (tardivní) a podle klinického obrazu na dystonie, třes, myoklonus,

akatizii, tiky, choreu a parkinsonský syndrom. Rozlišení symptomatologie ENÚ je mimořádně důležité, neboť jednotlivé podtypy se liší nejen detailním mechanismem vzniku, průběhem a prognózou, ale zejména způsobem léčby. Klíčem k diagnostice ENÚ je mimořádně podrobná léková anamnéza, cílená především na období posledního roku před objevením symptomatologie včetně zachycení léčiv, jejichž podávání již bylo ukončeno (2, 3).

U některých pacientů se může vyskytnout více ENÚ najednou a dochází tak k překrývání klinické symptomatologie. K rozvoji ENÚ mohou přispívat mnohé obecné rizikové faktory – vyšší věk, předchozí strukturální nebo metabolické postižení mozku, kognitivní poruchy nebo psychózy v anamnéze, zneužívání návykových látek či alkoholu nebo např. diabetes či fenylylketonurie. Riziko rozvoje konkrétního typu ENÚ je částečně závislé i na věku a pohlaví jedince – mladí muži jsou rizikovější stran rozvoje akutních dystonických reakcí, starší ženy stran tardivních dyskinezí a starší pacienti jsou náchylnější ke vzniku polékového parkinsonského syndromu (3). Lékovými rizikovými faktory jsou volba konkrétního léčiva (typická antipsychotika jsou rizikovější než atypická), výše dávky, délka podávání či výskyt ENÚ v anamnéze pacienta.

Byly prokázány i genetické odchylky zvyšující riziko vzniku ENÚ (varianty genotypu dopaminového receptoru D₂, genetický polymorfismus izoenzymů cytochromu P450 CYP1A2 a CYP2D6) (4).

Extrapyramidové nežádoucí účinky jsou z principu iatrogenním postižením a teoreticky je nejvýhodnější možností jejich minimalizace prevence. Úplné vyloučení farmak, která mohou ENÚ vyvolat, není možné, proto je z praktického hlediska výhodné zahajovat farmakoterapii opatrně (konzervativní dávkování, volba léčiva s nízkým rizikem ENÚ, revize lékového režimu), zejména u skupin pacientů, kteří jsou z hlediska ENÚ riziková. Je nutno zvážit, zda jsou ENÚ natolik závažné, aby vyžadovaly léčbu či změnu stávající medikace. U části pacientů může být především polékový parkinsonismus velmi mírný a nemá progresivní charakter. Snížení dávky, ukončení aplikace a/nebo náhrada léku vyvolávajícího ENÚ méně rizikovým by měly být základem managementu klinicky významných ENÚ. Obecně je však doporučován co nejčasnější zásah, což zvyšuje možnost remise (3).

AKATIZIE – DEFINICE A PROJEVY

Akatizie neboli chorobná neposednost je extrapyramidový syndrom charakterizovaný psychomotorickou agitovaností, neschopností zůstat v klidu, bez pohybu. Termín vychází z řeckého *akathemi*, což znamená „neschopnost sedět“ (5). Termín akatizie zavedl a poprvé charakterizoval český neurolog profesor Ladislav Haškovec, když v roce 1901 prezentoval francouzským neurologům kazuistiku dvou pacientů s akatizí. Učebnice neurologie před érou antipsychotik popisovaly akatizii zejména v souvislosti s Parkinsonovou nemocí, význam tohoto termínu a jeho užití však dále narostly po zavedení antipsychotik v 50. letech 20. století, kdy se akatizie začala objevovat mnohem častěji jako nežádoucí účinek těchto léčiv (6).

Projevy akatizie zahrnují složku subjektivní, tj. nepříjemný až velmi tísnivý a trýznivý pocit vnitřního neklidu s nucením k pohybu, a složku objektivní – motorickou aktivitu. V porovnání s ostatními extrapyramidovými syndromy je pro akatizii specifická právě velmi významná psychická komponenta, přičemž prováděný pohyb přináší jen částečnou a dočasnou úlevu (5, 7).

Motorická aktivita zasahuje predominantně dolní končetiny v podobě přešlapování, přenášení váhy, popocházení, pohupování, pobíhání, poposedávání, překládání nohu přes nohu, neustálého vstávání apod., může se však manifes-

tovat i v jiných částech těla. Subjektivní složka vnitřního neklidu bývá popisována jako velmi nepříjemné napětí, nervozita, neschopnost klidu a/nebo soustředění, strach, úzkost. Závažnost obtíží může být různá, od mírně nepříjemného nepohodlí, kdy pohyb vnitřnímu napětí dostatečně uleví, až po nesnesitelné formy s extrémním diskomfortem. Nejzávažnější formy jsou prokazatelně spojeny s rizikem projevů agresivity, násilí, sebevražedných myšlenek a chování (5, 8). Subjektivní a objektivní příznaky akatizie jsou shrnuty v tab. 1.

K rozvoji **akutní akatizie** může dojít v řádu hodin po podání první dávky léčiva, většinou je však časové období delší, v řádu několika dnů a týdnů. Pokud dojde k přetrvávání akutní akatizie, bývá používán termín akutní perzistující akatizie či **chronická akatizie** (8).

Pro **tardivní akatizii** platí obdobné základní charakteristiky jako pro ostatní tardivní ENÚ. Objevuje se po 3 a více měsících léčby, může se rozvinout i po ukončení terapie či snížení dávky léčiva (a naopak navýšením dávky léčiva může být krátkodobě zmírněna), je obtížně řešitelná a může přetrvávat měsíce, roky či výjimečně trvale i přes ukončení aplikace léčiva (5). Tardivní akatizie obvykle pacienta méně obtěžuje pro nižší vyjádření psychické složky tenze a neklidu (9).

Pseudoakatizie je termín využívaný k popisu stavu, který zahrnuje typické objektivní složky akatizie bez subjektivního neklidu. Okolo této diagnostické jednotky panuje mnoho pochyb. Je diskutováno, zda se nejedná o akatizii spojenou s neschopností některých (např. psychicky nemocných) pacientů kognitivně zpracovat diskomfort a verbalizovat jej či se ztrátou afektivní reakce na diskomfort, která se může rozvinout např. u některých schizofreniků (5).

PATOFYZIOLOGICKÉ PRINCIPY AKATIZIE

Akatizie vzniká nejčastěji jako nežádoucí účinek léčiv (především antipsychotik a antidepresiv ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)). Stejně jako u ostatních extrapyramidových poruch hybnosti však mohou existovat i formy nefarmakogenní, vznikající v důsledku nemocnění či postižení motorického systému CNS, např. primární (idiopatická) akatizie u Parkinsonovy nemoci či sekundární při traumatickém poranění mozku. Zcela detailní patofyziologický podklad akatizie není znám. Akatizie je řazena mezi extrapyramidové poruchy, v určitých detailních patofyziologických aspektech je však odlišná. Významná

Tab. 1 Příznaky akatizie (5, 7, 8)

Subjektivní příznaky	Objektivní příznaky
tísnivý vnitřní neklid a nucení k pohybu	opakovaný stereotypní neúčelný či poloučelný pohyb – neschopnost zůstat stát/sedět v klidu bez pohybu
napětí, nervozita, neschopnost klidu/odpočinku, rozrušení, podrážděnost, psychické nepohodlí, tíseň, neschopnost soustředění, netrpělivost, úzkost, dysforie, podrážděnost, strach, vztek	predominantně dolní končetiny: • vestoje – přešlapování, přenášení váhy, popocházení, pohupování, pobíhání • vsedě – podupávání, houpání nohama, překládání nohu přes nohu, poposedávání, neustálé vstávání • vleže – vrtění, převalování, vstávání
manifestace možná i v podobě insomnie, deprese, projevů agresivity, suicidálních myšlenek či chování	manifestace možná i v jiných částech těla (paže, trup), při narůstající tíži šíření projevů od nohou do celého těla
<ul style="list-style-type: none"> • nucení k pohybu – provedený pohyb přináší pouze částečnou a dočasnou psychickou úlevu • potíže celodenní, polevují ve spánku, mohou být zhoršeny přidatným stresem 	

psychická komponenta vnitřního neklidu, která bývá zdrojem závažného psychického distresu, svědčí o zásadním kortikálním postižení dominujícím v patogenezi akatizie. Naproti tomu u ostatních ENÚ se často setkáváme s tím, že potíže pacienta psychicky stresují výrazně méně a pacient je k nim mnohdy poměrně lhostejný, což naznačuje zapojení zejména subkortikálních struktur CNS.

Vlastní patofyziologický mechanismus rozvoje akatizie je mnohem komplexnější než prostá inhibice dopaminem zprostředkované nigrostriatální signalizace, která bývá zdůrazňována u ostatních extrapyramidových poruch. Výzkumy naznačují, že u akatizie jsou zasaženy dopaminergní neurony ve ventrální tegmentální oblasti (nikoliv pouze v *substantia nigra*), které se promítají přes *locus coeruleus* a *nucleus accumbens* do limbického systému a do dalších oblastí mozkové kůry. Potlačení dopaminergní signalizace v těchto drahách vede k ovlivnění aktivity *locus coeruleus*, *nucleus accumbens* a amygdaly, což ústí v projevy akatizie. Významnou roli nejspíš hraje relativně nadměrná aktivace pláště *nucleus accumbens* ve srovnání s jeho jádrem, což je způsobeno nerovnoměrnou stimulací pláště *nucleus accumbens* noradrenergními neurony z *locus coeruleus* v kontrastu se sníženou dopaminergní stimulací jádra. Tento mechanismus pomáhá vysvětlit účinek sympatolytik v terapii akatizie, který je založen zejména na potlačení noradrenergní projekce z *locus coeruleus*.

Dopaminergní neurony ventrální tegmentální oblasti jsou inhibovány serotoninergními dráhami z *nuclei raphe*, což ozřejmuje mechanismus navození akatizie serotoninergními léčivými, a naopak posílení dopaminergní transmise při užití antagonistů 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} (10, 11).

Dopaminergní blokáda vede k downregulaci GABAergní aktivity a ke zvýšenému uvolňování acetylcholinu, zejména ze striatálních interneuronů. I tyto změny a následná nerovnováha mohou hrát roli v rozvoji akatizie a vedly ke hledání terapeutických možností mezi léčivými, která zasahují do těchto neurotransmitterových systémů (8).

DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA POLÉKOVÉ AKATIZIE

Pro stanovení diagnózy polékové akatizie a její zhodnocení je zásadní klinické posouzení psychomotorického neklidu a léková anamnéza, cílená zejména na období posledního roku před objevením symptomatologie. Existuje několik diagnostických skórovacích nástrojů pro hodnocení akatizie, nejčastěji využívaným validovaným nástrojem je v současné době Barnesova škála hodnocení akatizie (BARS – Barnes Akathisia Rating Scale), zahrnující hodnocení subjektivní a objektivní složky a výsledné posouzení pravděpodobnosti výskytu akatizie a škálování její závažnosti (12). Při zvažování diagnózy akatizie může být užitečné pozorovat pacienty, když nevědí, že jsou sledováni. Mnoho jedinců totiž může své motorické projevy významně kontrolovat (např. z důvodu studu, přitahování pozornosti), což může rozpoznání akatizie komplikovat (5). Ačkoliv je akatizie pravděpodobně jedním z nejčastějších ENÚ, bývá (na rozdíl od ostatních) velmi často přehlédnuta, nerozpoznána či zaměněna za (motorický) neklid či agitovanost jiné etiologie.

Důvody poddiagnostikovánosti akatizie a mylných diagnostických závěrů mohou být následující (5, 13, 14):

1. Příznaky akatizie se často podobají příznakům jiných psychiatrických poruch nebo tyto příznaky překrývají. Mohou to být úzkostné poruchy, delirium, mánie,

psychotická onemocnění, agitovaná deprese, porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) či abstinenční syndrom.

2. Méně vyjádřená či atypická pohybová složka:
 - a) Pohybová složka akatizie může být maskována akinezí, rigiditou, neschopností pohybu. Takoví pacienti mohou cítit vnitřní pocit neklidu a nutkání k pohybu, ale nevykazují charakteristické pohyby končetin.
 - b) Mírná závažnost akatizie – mírné projevy akatizie jsou snadno přehlédnutelné a dominují u nich spíše subjektivní psychické příznaky.
 - c) Atypický pohybový projev v jiných částech těla než nohou.
 - d) Částečná ovlivnitelnost motorických projevů vůlí – snaha pacienta tlumit příznaky před blízkými, zdravotníky apod.
3. Méně vyjádřená či atypická psychická složka – pacient není schopen či ochoten popsat vnitřní neklid či ho popisuje atypicky:
 - a) Psychické projevy akatizie jsou velmi obtížně verbalizovatelné.
 - b) Pacienty může v komunikaci a vyjádření potíží limitovat komunikační bariéra – kognitivní nebo intelektuální omezení, neschopnost řeči (mentální retardace, demence, afázie, dysartrie apod.).
 - c) Pacienti sami někdy popisují akatizii spíše jako úzkost, netrpělivost, obavy, strach, podráždění, vztek, zvláštní napětí, divný pocit, neschopnost soustředění, neschopnost odpočívat, cukání v nohách atd.
 - d) Neochota vnitřní neklid sdělit okolí („přece nejsem blázen“).
 - e) Pseudoakatizie.
 - f) Nižší a méně stresující vyjádření mentální složky u tardivní akatizie.
4. Somatizace subjektivní složky neklidu v somatické obtíže, které poutají pozornost – dušnost, bušení srdce, pocení, bolesti hlavy, nauzea, hypertenze apod.
5. Výskyt společně s jiným(i) ENÚ.
6. Výskyt tardivních forem akatizie po dlouhodobé léčbě, ukončení aplikace léčiva či snížení dávky.
7. Záměna za syndrom neklidných nohou.
8. Nedostatečná znalost syndromu akatizie na straně zdravotníků, zejména mimo obor psychiatrie a neurologie.

Variabilita klinického obrazu, podobnost s jinými neuropsychiatrickými jednotkami a další výše uvedené důvody v mnoha případech velmi komplikují stanovení diagnózy akatizie, což může mít za následek použití či navýšení medicíny, která potíže zhorší. Vodítek pro možné odlišení akatizie od jiných neuropsychiatrických projevů (tab. 2) není mnoho a mnohdy i ony z výše uvedených důvodů selhávají.

LÉČIVA A RIZIKO VZNIKU AKATIZIE

ANTIPSYCHOTIKA

Nejběžnější příčinou akatizie jsou antipsychotika. Vysoce účinná antipsychotika první generace (haloperidol, flupenthixol, flufenazin, zyklophentixol) mají vyšší prevalenci akatizie ve srovnání s atypickými antipsychotiky. Atypická antipsychotika se v riziku rozvoje akatizie také vzájemně liší, přičemž vyšší výskyt byl hlášen u risperidonu, ziprasidonu,

Tab. 2 Možnosti odlišení akatizie od jiných neuropsychiatrických projevů (5, 9, 15)

Neuropsychiatrický projev	Charakteristika, možné odlišnosti od akatizie
Akatizie	<ul style="list-style-type: none"> projevy – viz <i>tab. 1</i> možná souvislost s rizikovou medikací
Anxieta	<ul style="list-style-type: none"> méně časté stížnosti na potřebu pohybu, nižší efekt pohybu na redukci nepohodlí spíše pohyb horních končetin, horních částí těla, pohyby nemotorné, problémy s koordinací často přidružené pocity dechové tísně, tachykardie, zvýšené svalové napětí, cefalea a dorzalgie, bolesti na hrudi, slabost, pocity na omdlení, zčervenání, kousání rtů, pocit brnění na kůži či chladné pokožky
Excitace	<ul style="list-style-type: none"> intenzivní emocionální vzrušení, které může přejít do motorické hyperaktivity není přednostní postižení dolních končetin možná souvislost s manickou symptomatikou, intoxikacemi, stavy transu
Agitovanost	<ul style="list-style-type: none"> nekontrolovaný přechod afektivního napětí do motorické úzkosti či desinhibice řeči, např. u úzkostné neurózy, deprese, katatonie, demence, psychózy, deliria méně časté stížnosti na nutkavou potřebu pohybu, nižší účinek pohybu na redukci nepohodlí není přednostní postižení dolních končetin bezüčelné pohyby, typicky přecházení po místnosti, mnutí rukou, nekontrolované pohyby jazyka, svlékání oblečení a opětovné oblékání jednoduché automatické operace
Neklid při odvykacích příznacích či intoxikacích	<ul style="list-style-type: none"> anamnéza abúzu návykových látek možné přidružení somatických příznaků odvykacího stavu – pocení, hyperkinetická cirkulace, nauzea, bolesti břicha, změny zornic
Tiky	<ul style="list-style-type: none"> pohyby často složitější povahy – skládají se z řetězce samostatných motorických a fonických tiků motorické tiky – časté v oblasti obličeje a horní části trupu – rychlé pohyby očí, rtů, ramen, prstů fonické tiky – kašel, chrčení, zvuky píšťalky či zvuky zvířat některé tikové poruchy, zejména Touretteův syndrom, jsou spojeny se senzoricou poruchou, která předchází tiku („předtucha“ nebo „nutkáni“, které nabývá na intenzitě, dokud nejsou zmírněny provedeným tikem) u pacientů s Touretteovým syndromem se může rozvinout akatizie v důsledku antidopaminergní léčby, pacienti však uvádějí relativně snadné rozpoznání akatizie a tiků v subjektivním prožívání (tiky nejsou prožívány jako neklid, ale spíše jako nahromadění nepříjemného pocitu v určité části těla, který vyvrcholí motorickým a/nebo fonickým tikem)
Delirium	<ul style="list-style-type: none"> kvalitativní porucha vědomí, pozornosti, vnímání, myšlení, paměti, chování, emocí, psychomotorického tempa a cyklu spánků-bdění souvislost s demencí, somatickými či intoxikačními noxami a psychosociálními stresory obvykle rychlý začátek a kolísání intenzity v čase méně časté stížnosti na nutkavou potřebu pohybu, nižší vliv pohybu na redukci nepohodlí
Syndrom neklidných nohou	<ul style="list-style-type: none"> cirkadiánní rytmus – dominující příznaky večer a v noci ve spánku či při delším klidu (sezení v divadle, spánek přes den), během dne potíže zcela mizí či jsou velmi mírné výraznější senzitivní příznaky – parestezie, brnění, mravenčení, pálení, šubání v nohách zhoršení teplem výrazné narušení spánku stav je nepříjemný, ale není popisován jako neklid či úzkost, ty vznikají spíše sekundárně

paliperidonu, lurasidonu, karpiprazinu, naopak za látky s minimálním rizikem jsou považovány klozapin a sertindol, nízké riziko nese i široce používaný kvetiapin (16, 17).

Prevalence akatizie u 1. generace antipsychotik bývá udávána mezi 3 a 45 % (nejčastěji okolo 20–30 %), u vyšších dávek haloperidolu (≥ 10 mg/den) až 75 % (8, 18). Pro atypická antipsychotika bývá uváděná hodnota prevalence většinou v rozmezí 0–15 % dle užití látky a výše dávek (8, 18). Kvantitativní data pro tiaprid a melperon, léčiva v našich končinách velmi rozšířená, literatura neposkytuje, ale vzhledem k mechanismu účinku a strukturální podobnosti s (ami)sulpiridem (tiaprid) či haloperidolem (melperon) je nutné vnímat riziko i u těchto látek. Rozdělení antipsychotik dle rizika vzniku akatizie vytvořené podle výše citované literatury je uvedeno v *tab. 3*, uvedeny jsou látky užívané v Česku.

ANTIDEPRESIVA

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) jsou další významnou skupinou léčiv spojenou s rizikem rozvoje akatizie. Míra výskytu akatizie u těchto látek je nižší než u antipsychotik, konzistentní data pro zhodnocení prevalence však prozatím chybějí (20).

Akatizie byla referována kazuisticky a ve farmakovigilancních databázích i ve skupině tricyklických antidepresiv (TCA), inhibitorů monoaminoxidázy (MAOI), u vyšších dávek mirtazapinu, agomelatinu, duloxetinu, venlafaxinu (20). Mirtazapin zaujímá ve vztahu k akatizii speciální postavení. Na jedné straně byly referovány případy akatizie vyvolané mirtazapinem, na straně druhé se tohoto ENÚ v terapii využívá. Zásadní je v tomto případě nejspíše dávková závislost a rozdílná intenzita působení mirtazapinu

Tab. 3 Antipsychotika a riziko vzniku akatizie (16–19)

Vysoké riziko	<ul style="list-style-type: none"> • haloperidol • flupenthixol • zuklopentixol • flufenazin
Střední riziko	<ul style="list-style-type: none"> • sulpirid • risperidon • chlorpromazin • amisulprid • ziprasidon • aripiprazol • paliperidon • lurasidon • karpiprazin
Nízké riziko	<ul style="list-style-type: none"> • zotepin • brexpiprazol • olanzapin
Minimální riziko	<ul style="list-style-type: none"> • klozapin • sertindol • kvetiapin

na jednotlivé receptory u odlišných dávek. Byla vyslovena hypotéza, že příznivý účinek tohoto léku na akatizii je způsoben antagonismem na receptorech 5-HT_{2A} (který převažuje u nižších dávek: 7,5–15,0 mg), zatímco za akatizii může být zodpovědná blokáda receptorů α₂, převažující u dávek vyšších (21).

ANTIEMETIKA

Antiemetika s antidopaminergním efektem (metoklopramid, thiethylperazin) jsou významnou skupinou spojenou s rizikem vyvolání ENŮ včetně akatizie. Výskyt ENŮ vedl Evropskou lékovou agenturu (EMA) a americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k doporučení změny používání metoklopramidu včetně omezení dávky a délky léčby (22, 23). Jasně reprodukovatelná data pro kvantifikaci výskytu akatizie u metoklopramidu literatura bohužel neposkytuje, je však poměrně bohatá na řadu kazuistických sdělení.

OSTATNÍ LÉČIVA

Rozvoj akatizie byl dále raritně referován např. u buspironu, cinarizinu, azithromycinu, atomoxetinu, lithia, methyldopy a u rekreačních drog (kokainu, amfetaminu, metamfetaminu) (7, 15). Dalším rizikovým lékem je trimetazidin, který je využíván jako doplňkové antianginózní léčivo. Přesný mechanismus, kterým indukuje nebo zhoršuje extrapyramidové poruchy, není dosud plně objasněn. Ve své struktuře obsahuje trimetazidin piperazinové jádro, podobně jako cinarizin a flunarizin, u kterých bylo zjištěno, že indukují ENŮ prostřednictvím blokády receptorů D₂ v bazálních gangliích (24).

RIZIKOVÉ FAKTORY PRO ROZVOJ AKATIZIE

Za osoby více ohrožené rozvojem polékové akatizie jsou považovány děti, adolescenti, senioři, pacienti s první epizodou psychotického onemocnění, schizofrenní pacienti s kognitivním deficitem a převažující negativní symptomatikou, pacienti s afektivními poruchami (bipolární porucha), pacienti s organickým poškozením mozku a neurologickým onemocněním postihujícím motorický systém mozku. Pro chronickou nebo tardivní akatizii může být rizikovým fakto-

rem pokročilý věk a ženské pohlaví, stejně jako pro tardivní dyskineze. Jedná se o dávkově závislý nežádoucí účinek, což však nevylučuje výskyt při nízkých dávkách u predisponovaných a citlivých osob. Rizikovými faktory z pohledu léčiv jsou zejména typ léčiva, vysoká dávka léčiva, parenterální podání, rychlá titrace dávky, polypragmatie a kumulace více léčiv s potenciálem ENŮ (9, 18, 25).

MANAGEMENT AKUTNÍ POLÉKOVÉ AKATIZIE

UKONČENÍ APLIKACE, SNÍŽENÍ DÁVKY, NÁHRADA MĚNĚ RIZIKOVÝM LÉČIVEM

K základním strategiím v managementu polékové akatizie patří ukončení aplikace vyvolávajícího léčiva (je-li to možné), snížení dávky, případně náhrada jiným méně rizikovým léčivem. Akutní poléková akatizie je v naprosté většině případů reverzibilní a obvykle poměrně rychle odeznívá, pokud je podávání léčiva ukončeno, případně se projevy sniží při snížení dávky (18).

Pokud výše uvedené postupy nejsou přijatelné či dostatečně efektivní, je možné se pokusit ovlivnit akatizii některou z následujících terapeutických alternativ. Všechny uváděné farmakoterapeutické postupy mají velmi malou oporu v medicíně založené na důkazech (EBM) vycházející z malých, povětšinou starších a mnohdy metodologicky problematických studií a kazuistických sdělení. Volba léčiva by měla být individuálně přizpůsobena pacientově psychopatologii a komorbiditám.

LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ NORADRENERGNI SYSTÉM – BETABLOKÁTORY A KLONIDIN

Betablokátory jsou považovány za léčiva první volby v terapii akatizie. Nejčastěji je doporučován a využíván neselektivní betablokátor propranolol v dávce 20–40 mg 2x denně. Propranolol je v Česku dostupný pouze jako surovina pro individuální *magistraliter* přípravu. Účinek betablokátorů v terapii akatizie je vysvětlován blokadou receptorů β v *nucleus accumbens* a prefrontální kůře, kam projikují adrenergní neurony z *locus coeruleus* (viz patofyziologické principy akatizie) (11).

U propranololu byl také prokázán slabý antagonistický účinek na receptorech 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} a 5-HT_{2B} (26), není však jasné, zda a nakolik se tento mechanismus uplatňuje v potlačení akatizie. Přestože je propranolol vnímán jako první volba v léčbě akatizie a léčivo s nejvyšší podporou EBM, je třeba si uvědomit, že jeho použití podporují pouze malé placebem kontrolované studie a jednotlivé kazuistiky převážně z konce minulého století. Kvalita důkazů účinnosti propranololu zůstává velmi nízká (27, 28).

Kromě propranololu byly zkoušeny i další betablokátory včetně β₁-selektivních – např. betaxolol (29) či metoprolol (30). Tyto látky se jeví jako účinné, včetně dávek, ve kterých si léčiva zachovávají selektivitu vůči receptorům β₁. Výsledky tedy naznačují, že blokáda receptorů β₁ je nejspíše dostatečná k terapii akatizie, síla důkazů je však velmi nízká a praktické využití těchto látek v terapii akatizie zůstává malé. Naopak kardioselektivní atenolol (31) a neselektivní sotalol (29) efekt neprokázaly, což je dáváno do souvislosti s hydrofilním charakterem těchto látek a tím, že nepronikají do CNS.

Použití betablokátorů mnohdy limitují jejich (nežádoucí) účinky – nejčastěji hypotenzní a bradykardizující účinek a důsledky blokády receptorů β₂ (bronchokonstrikce, vazo-

konstrikce periferních cév, zásah do metabolismu glukózy, hyperkalemizující efekt).

Klonidin je α_2 mimetikem, snižuje aktivitu sympatiku a jeví potenciál snižovat projevy akatizie. Mechanismus účinku představuje pravděpodobně obdobně jako u betablokátorů modulace noradrenergických drah vycházejících z *locus coeruleus* do limbického systému. Důkazů pro jeho použití je však opět velmi málo a jsou diskutabilní. Limitující pro jeho použití je zejména sedace a hypotenzní účinek, doporučené dávky jsou 0,2–0,8 mg/den (32).

BENZODIAZEPINY

Jako jedna z terapeutických možností akatizie bývají uváděny benzodiazepiny, podpora v EBM je však opět minimální, převážně na úrovni kazuistik a jednotlivých studií s velmi malým počtem subjektů. Na mechanismu antiakatizického efektu se může podílet posílení GABAergní neurotransmise, která hraje významnou roli v nigrostriálních a nigro-lamických drahách, hlavním přínosem těchto léčiv však bývá symptomatická úleva prostřednictvím protiužkostného a sedativního efektu. Výhodné proto mohou být tyto látky krátkodobě zejména u pacientů s masivní úzkostí, přinášejí však obecná rizika této skupiny (sedace, zasažení kognitivních funkcí, zmatenost, hypotenze, snížení svalového napětí, pády, závislost). Nejvíce zmiňovanou a využívanou látkou v terapii akatizie je klonazepam (18, 33).

ANTICHOLINERGIKA A AMANTADIN

U anticholinergik existují poměrně silné důkazy pro jejich využití v terapii polékové parkinsonismu, pro akatizii však máme konzistentních dat minimum a účinek zůstává otazný. Některé studie naznačily, že anticholinergika přinášejí efekt zejména u pacientů s přidruženým parkinsonismem, proto je dnes jejich užití podporováno právě u této skupiny pacientů (18, 34). V praxi jsou využívány látky biperiden, procyklidin, benztropin, trihexyfenidyl, poslední dvě však v Česku nejsou běžně dostupné. Mechanismem zmírnění akatizie je u anticholinergik podpoření rovnováhy mezi acetylcholinem a dopaminem v CNS. Použití je limitováno zejména anticholinergními nežádoucími účinky (kognitivní poruchy, rozmazané vidění, zácpa, retence moči, sucho v ústech).

Amantadin působí jako antagonist N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů, zvyšuje uvolňování dopaminu, blokuje *reuptake* dopaminu a vykazuje mírné anticholinergní účinky. V několika malých studiích byl referován pozitivní účinek na zmírnění akatizie a je považován za záložní léčivo pro případy, kdy ostatní postupy selhávají (35).

ANTAGONISTÉ RECEPTORŮ 5-HT₂

Dopaminové neurony ve ventrální tegmentální oblasti a striatu jsou inhibovány serotoninergními drahami z *nucleus raphe* středního mozku. Bylo prokázáno, že zejména antagonisté receptorů 5-HT_{2A} mohou zvýšit bazální aktivitu dopaminergních neuronů v uvedené oblasti mozku a tím zmírnit projevy akatizie; tato vlastnost prokazatelně souvisí i s nižším potenciálem atypických antipsychotik indukovat ENÚ. Není tedy překvapivé, že se zejména v posledních dvou dekádách dostal při hledání léčiv zmírňujících akatizii do popředí právě tento mechanismus. Vzhledem k tomu, že pro klinické použití nejsou k dispozici selektivní antagonisté receptorů 5-HT_{2A}, byly zkoušeny a jsou využívány látky, které mají výraznější antagonistický účinek na receptoru 5-HT_{2A}

AKUTNÍ POLÉKOVÁ AKATIZIE

změna ve stávajícím lékovém režimu

- vyvolávající léčivo - vysazení, redukce dávky, změna za méně rizikové léčivo, večerní dávkování (dle možností v dané klinické situaci)
- ukončení podávání komedikace přispívající k akatizii

přidání antiakatizické medikace

- 1. volba: propranolol, nízkodávkový mirtazapin
- u přidruženého parkinsonismu anticholinergika
- u masivní úzkosti BZD

změna antiakatizické medikace

- 2. volba: trazodon, gabapentinydy, cyproheptadin, klonidin, amantadin

Obr. 1 Algoritmus léčby akutní akatizie (15, 28)

zahrnutý ve svém komplexnějším působení: mirtazapin (dávky 7,5–15 mg/den), trazodon (100 mg/den), cyproheptadin (8–16 mg/den), mianserin (15 mg/den). Z těchto látek se jako nejpřesvědčivější jeví nízká dávka mirtazapinu (7,5–15,0 mg/den) (36).

Mirtazapin je strukturálně a farmakologicky podobný mianserinu, je řazen mezi noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva. Je charakterizován silným presynaptickým antagonismem na receptoru α_1 , který vede ke zvýšení adrenergní a serotoninergní transmise (cestou receptoru 5-HT_{1A}), což zodpovídá za jeho antidepresivní aktivitu. Dále je specifický výraznou blokadou 5-HT_{2A}, která převládá v nízké dávce a přispívá k jeho antiakatizickým vlastnostem. Kromě toho má mirtazapin antihistaminový účinek, blokuje receptory 5-HT₃ a 5-HT_{2C} (36). Spolu s propranololem má nízkodávkovaný mirtazapin největší podporu EBM (několik malých randomizovaných placebem kontrolovaných studií). Na rozdíl od propranololu však bývá lépe tolerován, nejčastější nežádoucími účinky bývají sedace a při delším užívání přibývání hmotnosti (37). Z těchto důvodů je dnes mirtazapin řazen spolu s propranololem k léčivům první volby v terapii akatizie (36), někdy je v algoritmech léčby před propranolol dokonce předřazován (38).

OSTATNÍ LÉČIVA

Určitou velmi omezenou oporu v literatuře je možno najít pro využití dalších léčiv: gabapentinu, pyridoxinu 600–1200 mg/den, zolmitriptanu, karbamazepinu, agonistů receptoru D₂ (pramipexol, ropinirol), N-acetylcysteinu (13).

Management a farmakoterapie akutní akatizie jsou shrnuty na obr. 1 a v tab. 4.

MANAGEMENT TARDIVNÍ POLÉKOVÉ AKATIZIE

Tardivní akatizie bývá zahrnována do skupiny tardivních dyskinezií, je mnohem obtížněji ovlivnitelná než akatizie akutní, má tendenci dlouhodobě přetrvávat a může být i ireverzibilní (8). K prvotním farmakologickým intervencím

Tab. 4 Farmakoterapie akatizie (15, 28)

Farmakoterapeutická skupina	Léčivá látka, dávka	Nežádoucí účinky	Poznámky
1. volba			
Betablokátory	propranolol 10 mg 2× denně (max. 60 mg 2× denně); v případě netolerance či kontraindikace propranololu možno zvážit metoprolol 50–200 mg/den	hypotenze, bradykardie, bronchospasmus, prohloubení a prodloužení hypoglykémie	<ul style="list-style-type: none"> • má nejvíce dat • <i>cave</i>: diabetes, astma, CHOPN, dekomp. srdeční selhání, arytmie s kontraindikací betablokátorů, ortostatická hypotenze
Antagonisté 5-HT_{2A}	mirtazapin nízkodávkový (7,5–15,0 mg na noc)	sedace, nárůst hmotnosti (při delším užívání)	<ul style="list-style-type: none"> • vedle propranololu léčivo 1. volby • <i>cave</i>: vyšší dávky mohou působit či zhoršit akatizii! • výhodné u pacientů s nespavostí, anorexií
Benzodiazepiny	klonazepam 0,5–1 mg 2× denně, případně ostatní benzodiazepiny	sedace, negativní vliv na kognici, zmatenost, pády	<ul style="list-style-type: none"> • výhodné zejména u pacientů s masivní úzkostí (krátkodobě)
2. volba			
Anticholinergika	biperiden 2–6 (12) mg/den, procykolidin	xerostomie, zácpa, retence moči, neostře vidění, zvýšení nitroočního tlaku, tachykardie, kognitivní poruchy, zmatenost, agitace, delirium, sedace	<ul style="list-style-type: none"> • vhodné v přítomnosti doprovodné ENÚ (parkinsonismus), zejména na akutní formy • <i>cave</i>: tardivní akatizii mohou zhoršit!
Gabapentinoidy	gabapentin 900–3600 mg/den, pregabalin 150–600 mg/den	sedace, zmatenost, periferní edémy	
Další antagonisté receptoru 5-HT_{2A}	<ul style="list-style-type: none"> • trazodon 50–100 mg na noc • mianserin 15 mg/den • cyproheptadin 8–16 mg/den 	<ul style="list-style-type: none"> • trazodon – sedace, hypotenze, priapismus • mianserin – sedace, hypotenze • cyproheptadin – sedace, anticholinergní NÚ, prodloužení QTc 	
Agonisté receptoru α₂	klonidin do 0,15–0,80 mg/den	hypotenze, sedace	<ul style="list-style-type: none"> • výhodné u pacientů s ADHD, impulzivitou
Další: amantadin 100 mg/den, agonisté receptoru D ₂ , karbamazepin			

v managementu tardivní akatizie by měla patřit úvaha o možnosti ukončení podávání vyvolávajícího léčiva, redukce dávky či záměny za méně rizikové léčivo. U tardivní akatizie často dochází při ukončení aplikace léčiva či snížení dávky ke zhoršení projevů, kdy zpětné navýšení dávky krátkodobě projevy mírní. Po tomto krátkodobém zmírnění má však syndrom tendenci následně opět sílit a je ještě trvalejší a úpornější, pokud terapie vyvolávajícím léčivem pokračuje.

Spolu s úpravami dávek, které se týkají vyvolávajícího léčiva, je potřebné provést celkovou revizi lékového režimu – ukončení podávání zbytných léčiv, která mohou akatizii zhoršovat, a ukončení podávání anticholinergik (na rozdíl od akutních ENÚ a tardivní dystonie mohou tardivní akatizii spíše zhoršovat). Pozornost je třeba věnovat anxiolytické léčbě v případě závažné úzkosti. Ve farmakoterapii tardivní akatizie se uplatňují benzodiazepiny (klonazepam), propranolol, inhibitory vezikulárního monoaminového přenašeče (tetra-benazin) či amantadin. V terapii naopak nemají místo anticholinergika, která tardivní akatizii většinou zhoršují (39–41).

ZÁVĚR

Rozpoznání polékové akatizie bývá v klinické praxi nelehkým úkolem a může být znesnadněno řadou faktorů a překá-

žek. Klinický obraz akatizie může být matoucí zejména u těch pacientů, kteří nevykazují výrazné typické motorické projevy a popisují nespecifické obtíže (nervozitu, vnitřní napětí, nepohodlí, neklid, chvění, neschopnost klidu a odpočinku), případně nejsou verbálního popisu schopni vůbec. V důsledku toho jsou příznaky často mylně diagnostikovány jako delirium, neklid či agitovanost vycházející z psychického omečnění či spojené se závěrem života, syndrom neklidných nohou apod. Širší povědomí o polékové akatizii, její včasná detekce a adekvátní léčba jsou základními podmínkami pro minimalizaci závažných negativních důsledků tohoto ENÚ. Důležité je uvědomit si, že vyvolávajícími léčivy nemusí být jen antipsychotika, ale mohou to být i často používaná léčiva ze skupiny antidepressiv či antiemetik.

Dle autorčiny zkušenosti může být klinický farmaceut přínosným členem multidisciplinárního týmu, který napomáhá identifikaci rizikových pacientů a lékových režimů a zhodnocení souvislostí mezi obtížemi pacienta a jeho medikací. Volbu léčiva pro terapii akatizie je vhodné přizpůsobit pacientovu celkovému stavu, komorbiditám a současně medikací, tak aby nedocházelo k nežádoucím interakcím, duplicitním medikacím apod. I v tomto ohledu může být klinický farmaceut užitečným partnerem lékaře a přispět k maximálnímu profitu pacienta ze zvolené léčby.

Čestné prohlášení

Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmu a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Seznam použitých zkratk

5-HT	serotonin
ADHD	porucha pozornosti s hyperaktivitou
BZD	benzodiazepin
CNS	centrální nervový systém
D	dopamin
EBM	medicína založená na důkazech
ENÚ	extrapyramidové nežádoucí účinky léčiv
GABA	kyselina gamma-aminomáselná
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
MAOI	inhibitory monoaminooxidázy
NMDA	N-methyl-D-aspartát
QTc	korigovaný interval QT
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TCA	tricyklická antidepresiva

Literatura

- Chen JJ. Drug-induced movement disorders. *Mental Health Clinician* 2012; 1: 167–173.
- Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20 (Suppl 1): S108–S112.
- Baláz M, Kašpárek T. Extrapyramidové účinky léčiv – minimum pro farmaceuty. *Prakt Lékáren* 2017; 13: 151–155.
- Maršálek M. Tardivní dyskineze v praxi. *Neurol Praxi* 2001; 1: 39–41.
- Lohr JB, Eidt CA, Abdulrazzaq Alfaraj A, Soliman MA. The clinical challenges of akathisia. *CNS Spectr* 2015; 20 (Suppl 1): 1–14.
- Mohr P, Volavka J. Ladislav Haskovec and akathisia: 100th anniversary. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 537–537.
- Tachere RO, Modirrousta M. Beyond anxiety and agitation: A clinical approach to akathisia. *Aust Fam Physician* 2017; 46: 296–298.
- Factor AS. Akathisia. *MedLink Neurology*, 2023. Dostupné na: www.medlink.com/articles/antipsychotics
- Tašková I a kol. Psychofarmaka v kazuistikách: Modelové situace z preskripční praxe. *Maxdorf*, Praha, 2021.
- Zareifopoulos N, Katsarakí M, Stratos P et al. Pathophysiology and management of Akathisia 70 years after the introduction of the chlorpromazine, the first antipsychotic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 4746–4756.
- Loonen AJM, Stahl SM. The mechanism of drug-induced akathisia. *CNS Spectr* 2011; 16: 7–10.
- Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 672–676.
- Forcen FE. Akathisia: Is restlessness a primary condition or an adverse drug effect? *Curr Psychiatry* 2015; 14: 14–18.
- Hirose S. The causes of underdiagnosing akathisia. *Schizophr Bull* 2003; 29: 547–558.
- Salem H, Nagpal C, Pigott T, Teixeira AL. Revisiting antipsychotic-induced akathisia: current issues and prospective challenges. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15: 789–798.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939–995.
- Taylor D et al. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry (13th ed.). *Wiley Blackwell*, London, 2018.
- Factor S, Lang A, Weiner W. Drug Induced Movement Disorders (2nd ed.). *Wiley Blackwell*, London, 2008.
- Martino D, Karnik V, Osland S et al. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane Reviews and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry* 2018; 63: 706743718777392.
- Revet A, Montastruc F, Roussin A et al. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry* 2020; 20: 308.
- Raveendranathan D, Swaminath GR. Mirtazapine induced akathisia: understanding a complex mechanism. *Indian J Psychol Med* 2015; 37: 474–475.
- European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. *EMA*, 2013. Dostupné na: www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-changes-use-metoclopramide_en.pdf
- FDA requires boxed warning and risk mitigation strategy for metoclopramide-containing drugs. *FDA*, 2009. Dostupné na: www.fiercebitech.com/biotech/fda-requires-boxed-warning-and-risk-mitigation-strategy-for-metoclopramide-containing-drugs
- Dy AMB, Limjoco LLG, Jamora RDG. Trimetazidine-induced parkinsonism: a systematic review. *Front Neurol* 2020; 11: 44.
- Berna F, Misdrahi D, Boyer L et al. Akathisia: prevalence and risk factors in a community-dwelling sample of patients with schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Schizophr Res* 2015; 169: 255–261.
- Tinajero JC, Fabbri A, Dufau ML. Serotonergic inhibition of rat Leydig cell function by propranolol. *Endocrinology* 1993; 133: 257–264.
- Lima AR, Bacalchuk J, Barnes TR Soares-Weiser K. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD001946.
- Pringsheim T, Gardner D, Addington D et al. The assessment and treatment of antipsychotic-induced akathisia. *Can J Psychiatry* 2018; 63: 719–729.
- Dupuis B, Catteau J, Dumon JP et al. Comparison of propranolol, sotalolol, and betaxolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 802–805.
- Kim A, Adler L, Angrist B, Rotrosen J. Efficacy of low-dose metoprolol in neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 294–296.
- Reiter S, Adler L, Angrist B et al. Atenolol and propranolol in neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7 (4): 279–280.
- Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF Jr, Jonas JM. Use of clonidine in treating neuroleptic-induced akathisia. *Psychiatry Res* 1984; 13: 253–259.
- Lima AR, Soares-Weiser K, Bacalchuk J, Barnes TR. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD001950.
- Friis T, Christensen TR, Gerlach J. Sodium valproate and biperiden in neuroleptic-induced akathisia, parkinsonism and hyperkinesia. A double-blind cross-over study with placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 178–187.
- Caroff SN, Jain R, Morley JF. Revisiting amantadine as a treatment for drug-induced movement disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2020; 32: 198–208.
- Poyurovsky M, Weizman A. Treatment of antipsychotic-induced akathisia: role of serotonin 5-HT_{2a} receptor antagonists. *Drugs* 2020; 80: 871–882.
- Praharaj SK, Kongasseri S, Behere RV, Sharma PS. Mirtazapine for antipsychotic-induced acute akathisia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5: 307–313.
- Jethwa K. Pharmacological management of antipsychotic-induced akathisia: an update and treatment algorithm. *B J Psych Advances* 2015; 21: 342–344.
- Ustohal L, Baláz M. Léčba EPS – akutní a tardivní dystonie a dyskineze. Doporučené postupy psychiatrické péče. *Psychiatrická společnost ČLS JEP*, 2018. Dostupné na: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/dystonie-dyskineze/lecba-eps>
- Bhidayasiri R, Jitkriksadaku O, Friedman JH et al. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci* 2018; 389: 67–75.
- Blanchet PJ. A focused update on tardive dyskinesia. *Can J Neurol Sci* 2020; 47: 747–755.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Jindřiška Voláková
 Oddělení klinické farmacie FN Olomouc
 Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc
 Tel.: 588 443 873
 e-mail: jindriska.volakova@fnol.cz

Je obezita a malnutrice u geriatrických pacientů problémem z hlediska dávkování analgetik?

Eliška Dvořáčková

Oddělení klinické farmacie a farmakologie, Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze
Pracoviště klinického farmaceuta, Nemocnice Na Františku, Praha

Čas. Léč. čes. 2024; 163: 32–37

SOUHRN

Obezita, ale i malnutrice u starší populace vzbuzuje stále větší obavy. Podávání léčiv obézním pacientům je obtížné, protože doporučené dávky jsou založeny na farmakokinetických údajích získaných od jedinců s hmotností ve zdravém rozmezí v produktivním věku. Proto může dojít při stanovení vhodné dávky u obézní seniorské populace dojít k chybám.

Vlivem stárnutí, ale i obezitou nebo malnutricí samotnou mohou být ovlivněny všechny fáze farmakokinetiky léčiv (absorpce, distribuce, metabolismus a eliminace). Tyto změny se často v případech kombinace obezity a vyššího věku potencují. Problémem také je, že ne všechna léčiva jsou ovlivněna stejně, proto je třeba znát vliv věku a obezity na kinetiku konkrétní posuzované látky. Bolestí trpí 50 % seniorů v domácím prostředí a až 80 % během hospitalizace. Kromě obecných poznatků o vlivu věku, ale i obezity a malnutrice na kinetiku léčiv uvádí tento přehled farmakokinetické změny analgetik způsobené jak obezitou, tak i malnutricí.

KLÍČOVÁ SLOVA

obezita, malnutrice, seniorská populace, dávkování léčiv, analgetika, farmakokinetika

SUMMARY

Dvořáčková E. Is obesity and malnutrition in geriatric patients a problem in terms of analgesic dosing?

Both obesity and malnutrition in the elderly population are raising concerns. As majority of pharmacokinetic data are obtained from subjects with a healthy weight range in productive age, administration of correct dosing of drugs to obese elderly patients is quite challenging. All phases of the pharmacokinetics of drugs (absorption, distribution, metabolism and elimination) are potentially affected by the effect of aging but also by obesity or malnutrition. These changes are often potentiated in the case of a combination of obesity and older age. The problem is also that not all drugs are affected in the same way, therefore it is necessary to know the influence of age and obesity on the kinetics of the particular substance being assessed. 50% of seniors suffer from pain at home and up to 80% during hospitalization. In addition to general knowledge about the effect of age but also obesity and malnutrition on the kinetics of drugs, this overview presents the pharmacokinetic changes of analgesics caused by both obesity and malnutrition.

KEYWORDS

obesity, malnutrition, older people, drug dosage, analgesics, pharmacokinetics

ÚVOD

Přesné zhodnocení obezity u starších osob může být problémem vzhledem k nevýhodám definice obezity pomocí indexu tělesné hmotnosti BMI (body mass index). Obézní pacient může mít při malnutrici falešně nízké BMI a významně vyšší rizika při redukci hmotnosti. Přesto většina studií analyzujících farmakoterapii u obézních starších osob používá BMI jako nástroj hodnocení stupně obezity především pro jeho jednoduchost (1). Nesmíme zapomínat ani na to, že polyfarmakoterapie u seniorů může vést k nechutenství

a jednotlivé léky mohou svými nežádoucími vedlejšími účinky významně ovlivňovat příjem potravy. Více v *tab. 1* (2).

Odbornými společnostmi jsou vypracována kritéria pro posouzení kvality předepisování a užívání léčiv u geriatrické populace. Nejpoužívanějšími kritérii pro nevhodné léky ve stáří jsou **Beersova kritéria** vydaná Americkou geriatrickou společností (AGS) (3). Primární cílová skupina, pro kterou jsou tato kritéria určena, jsou praktičtí lékaři. Kritéria jsou určena pro použití u pacientů od věku 65 let ve všech ambulancích i ústavních zařízeních. Jedná se o seznam léků

Tab. 1 Vliv skupin léčiv na příjem potravy

Symptom	Skupiny léčiv
dysfagie	kortikosteroidy, preparáty s obsahem železa, anticholinergika, NSAIDs, preparáty s obsahem draslíku
nauzea a zvracení	amantadin, amiodaron, kolchicin, digoxin, levodopa, Li, metformin, metronidazol, NSAIDs, opioidy
ulcerace horní části GIT	NSAIDs, bisfosfonáty
opožděné vyprazdňování žaludku	anticholinergika, verapamil, opioidy, tricyklická antidepresiva, inkretiny, levodopa
změněná chuť	karbamazepin, digoxin, alopurinol, diltiazem, levodopa, preparáty s obsahem železa, metronidazol, opioidy

Tab. 2 Příklady lékových skupin a léčiv dle Beersových kritérií a kritérií STOPP/START

Beersova kritéria	
Kategorie	Lékové skupiny
1: léky, které jsou potenciálně nevhodné u většiny starších dospělých	1. generace antihistaminik, centrální antihypertenziva, tricyklická antidepressiva
2: léky, kterým je třeba se u starších dospělých s určitým onemocněním obvykle vyhnout	u pacientů se srdečním selháním se vyvarovat NSAIDs, pioglitazonu
3: léky, které je třeba používat s opatrností vzhledem k účinkům	u pacientů s anamnézou pádů benzodiazepiny, Z-hypnotika, tricyklická antidepressiva
4: interakce lék – lék	Li s ACEI (zvýšené riziko toxicity Li), warfarin s ciprofloxacinem (zvýšené riziko krvácení)
5: úprava dávek léků na základě renální funkce (eGFR < 30 ml/min)	ciprofloxacin, kotrimoxazol, apixaban, gabapentin
Příklady léčiv dle kritérií STOPP/START	
Digoxin v terapii srdečního selhání s normální systolickou komorovou funkcí – STOPP	
Klíčková diuretika pro léčbu hypertenze při současné močové inkontinenci – STOPP	
Kyselina acetylsalicylová (ASA) v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění – STOPP	
Vitamin D u pacientů s osteoporózou – podat	
Očkování proti pneumokokům dle národních doporučení – aplikovat	

považovaných za potenciálně nevhodné pro použití u starších pacientů, většinou kvůli vysokému riziku nežádoucích účinků. Léky jsou seskupeny do 5 kategorií, příklady jsou uvedeny v tab. 2. Tato kritéria zcela opomíjejí otázku rozdílného dávkování léků pro obézní nebo malnutriční seniory. Dalším problémem je, že reflektují farmakoterapii v USA a nejsou zde uvedeny některé léky běžně používané v Evropě (centrálně působící antihypertenziva, metamizol).

Další vhodný nástroj ke zlepšení lékové preskripce u starších pacientů představují kritéria STOPP (*Screening Tool of Older People's Potentially Inappropriate Prescriptions*) a START (*Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment*) (4). V části STOPP jsou zastoupena léčiva/lékové skupiny, jejichž podání je u starších nemocných nevhodné nebo rizikové. Nevhodnost neznamená absolutní kontraindikaci, ale potřebu pečlivého zvážení podávání u osob starších 65 let. V části START jsou naopak skupiny léčiv, které jsou často opomíjeny ve stáří i přes jejich nezpochybnitelný přínos. Cílem tohoto nástroje je zaručit bezpečnější a účelnější preskripci. Příklady těchto léčiv jsou uvedeny v tab. 2.

VLIV OBEZITY A MALNUTRICE NA FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI LÉČIV

Patofyziologické změny způsobené obezitou mohou ovlivnit všechny farmakokinetické fáze (absorpci, distribuci, metabolismus i eliminaci), především však dochází k ovlivnění distribuce a eliminace léčiv (5). Absorpce je prvním farmakokinetickým krokem pro léčiva s perorálním podáním. Absorpční kapacita gastrointestinálního traktu může být ovlivněna několika faktory, např. hodnotou pH, retenčním časem v žaludku a motilitou střev (6). Medián žaludečního pH během dne je o něco vyšší u obézních než u štíhlých ($2,6 \pm 1,6$ vs. $1,2 \pm 1,1$; $p < 0,001$) a nejnižší dosažené pH je u obézních variabilnější ($0,2 \pm 4,0$ vs. $0,6 \pm 0,1$) (7). Nezdá se však, že by tyto odchylky byly klinicky významné. Gastrointestinální změny ve stáří zahrnují rovněž hypochlorhydrii. Stáří i obezita modifikují gastrointestinální motilitu.

Výsledky studií o modifikaci vyprazdňování žaludku u obézních pacientů jsou protichůdné. Některé studie žádné

rozdíly nenašly (10), jiné prokázaly zrychlené vyprazdňování žaludku, nebo naopak významné zpoždění. Tyto rozdíly mohou být vysvětleny tím, že v některých studiích byly používány pevné nebo polotuhé látky (12). Zpoždění gastrointestinálního vyprazdňování bylo popsáno i u starších pacientů (8). Střevní motilita ovlivní střevní absorpci v tenkém střevě: Čím je rychlejší, tím více se sníží absorpční kapacita. To bude zvláště významné u léčiv, která mají nízkou biologickou dostupnost. Některé studie prokázaly, že gastrointestinální motilita (žaludek a tenké střevo) byla u obézních pacientů vyšší oproti zdravým dobrovolníkům. Toto zvýšení motility střev je spojeno se snížením pH v tenkém střevě, zkrácením tranzitního času a zvýšenou kontraktilitou (frekvence a amplituda) žaludku a tenkého střeva (14).

Vlivem přirozeného stárnutí dochází v gastrointestinálním traktu k funkčním změnám, které do značné míry souvisejí spíše se snížením motility, studie popisují prodloužený nebo zkrácený čas střevního průchodu, žaludeční a slizniční atrofii a dysfunkci, gastrointestinální zánět a pankreatickou insuficienci (8). Kromě toho je v enterocytech snížena aktivita P-glykoproteinu, což ovlivňuje vychytávání živin a léčiv (16).

Obezita se vyznačuje především nadbytkem subkutánně lokalizované tukové tkáně. To může změnit absorpci léčiv podávaných přes kůži nebo do podkoží. U transdermálního podávání nikotinu byla snížena celková expozice a maximální dosažená koncentrace. Tyto farmakokinetické parametry však nemusejí nutně souviset s absorpcí a zdá se, že jsou spíše způsobeny zvýšením distribučního objemu a clearance (17). Zvětšování relativního podílu tukové tkáně na celkové tělesné hmotnosti u obezity vedla k nutnosti zavedení tzv. „tukuproté“ dávkovací hmotnosti pro hydrofilní léčiva (tab. 3).

Zhruba jedna třetina léčiv je metabolizována cestou izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 a byly nalezeny tendence k poklesu aktivity tohoto enzymu s nárůstem tělesné hmotnosti, komorbiditami a s vyšším věkem (18). Důležité je to zejména u léčiv s nízkým (např. naproxen, ibuprofen) či středním (midazolam) jaterním extrakčním koeficientem nebo v případě metabolických lékových interakcí. Byl popsán rovněž trend ke sníženému metabolismu u obezity

cestou izoenzymu CYP2C9, který se podílí přibližně z 10 % na metabolizaci léčiv (např. ibuprofen) (19). U jiných izoenzymů CYP450 vede obezita ke zvýšení aktivity. Tak je tomu například u CYP2D6, který metabolizuje především psychofarmaka (ale i kodein), a u CYP2E1. Glukuronidace, jedna z reakcí 2. fáze metabolismu léčiv, kterou se odstraňuje např. paracetamol nebo morfin, má u obeztních pacientů zvýšenou kapacitu (20). Vliv věku na glukuronidaci je minimální (23).

Dlouhodobým důsledkem obezity může být poškození renálních funkcí (ORN – *obesity-related nephropathy*) (6). Výsledkem je zmenšení filtrační plochy glomerulární bazální membrány a snížení permeability. Tím dochází ke změně eliminaci léčiv a aktivních metabolitů, které jsou z > 30 % vylučovány renální cestou (např. ciprofloxacin).

Hypoproteinémie je běžným znakem malnutrice spojené se stáří. Je spojena s malnutricí kombinovanou s infekčním i neinfekčním zánětem a pravděpodobně je způsobena zvýšenou propustností kapilár při zánětu a vyšší rychlostí degradace albuminu v játrech (22). Eliminace léčiva bývá při hypoalbuminémii zvýšena u léčiv z ≥ 90 % vázaných na albumin. Syntéza proteinů akutní fáze, jako je α₁-kyselý glykoprotein (AGP) neboli orosomukoid – vazebný protein pro zásaditá léčiva, je u malnutrice naopak často zvýšena. U těžké proteinové a energetické malnutrice je snížena glomerulární filtrace (GFR) a renální průtok krve, zejména v přítomnosti dehydratace. Rovněž může být narušena tubulární exkrece a reabsorpce. Metabolismus léčiv vylučovaných žlučí může být při těžké malnutrici změněn v důsledku poruchy funkce jater tukovou infiltrací jater a sníženou syntézou a aktivitou enzymů metabolizujících léčiva (CYP450).

Všechny tyto patofyziologické změny mohou měnit farmakokinetiku léčiv různými způsoby, což může vést buď ke snížení účinnosti léčby v případě subterapeutických hladin léčiva, nebo k toxicitě v případě předávkování. Klinicky relevantní farmakokinetické změny u léčiv byly pozorovány hlavně u těžce podvyživených pacientů (23).

DESKRIPTORY TĚLESNÉ HMOTNOSTI

Body mass index vyjadřuje relativní tělesnou hmotnost poměrem celkové tělesné hmotnosti (TBW – *total body weight*) a druhé mocniny tělesné výšky. Nerozlišuje tukovou hmotu od hmoty beztukové, proto není použití BMI vhodné pro odhad dávkování léčiv (24). Při dávkování léčiv používáme následující hmotnosti (tab. 3) (25): TBW, ideální tělesnou hmotnost (IBW – *ideal body weight*), tukuprostou hmotnost (LBW – *lean body weight*) nebo upravenou tělesnou hmotnost (AdjBW – *adjusted body weight*).

Zdá se, že LBW je nejlepším vyjádřením beztukové hmoty (26). Ideální tělesná hmotnost je ze své podstaty chybná, protože je to pouze funkce výšky a pohlaví a nezohledňuje rozdíly ve složení těla nebo nárůstu svalové hmoty (27).

Tab. 3 Deskriptory tělesné hmotnosti

Zkratka	Popis	Výpočet
TBW	celková tělesná hmotnost	
IBW	ideální tělesná hmotnost (Devine)	muži: IBW (kg) = 49,4 + 0,89 × (výška v cm – 152,4) ženy: IBW (kg) = 45,4 + 0,89 × (výška v cm – 152,4)
ABW	upravená tělesná hmotnost	ABW (kg) = IBW + Cx (TBW – IBW)
LBW	tukuprostá hmotnost	muži: LBW (kg) = 9270 × TBW/6680 + 216 × BMI ženy: LBW (kg) = 9270 × TBW/8780 + 244 × BMI

Pozn.: C = korekční faktor specifický pro konkrétní léčivo (nejčastěji 0,4)

Jedním z nejběžnějších vzorců používaných pro dávkování léků je AdjBW za využití „korekčního faktoru“ (tab. 3) pro konkrétní léčivo (nejčastěji nabývá hodnoty kolem 0,4) (27).

OPIOIDNÍ ANALGETIKA A TERAPIE CHRONICKÉ BOLESTI

Podle Beersových kritérií by mělo být minimalizováno užívání opioidů u starších dospělých, pokud toho lze dosáhnout např. principy systémové bezopioidní anestezie, které jsou stále více zařazovány do anestezilogických protokolů (28).

Opioidy jsou spojeny se zvýšeným rizikem pádů a vyvoláním nebo zhoršením deliria. Starší pacienti jsou na účinky opioidů přibližně 2× citlivější než mladší pacienti. Při výběru dávky bychom měli vzít v úvahu následující faktory na straně pacienta: věk, hmotnost, fyzický stav, komorbidity, ostatní komedikace a stav funkcí eliminačních orgánů (3).

Opioidní analgetika jsou lipofilní látky a TBW by se mohla zdát jako nejvhodnější hmotnostní měřítko pro dávkování. Studie nicméně neprokázaly žádný vztah mezi odezvou na analgetika a hmotností. Studie s jedním z nejvíce lipofilních opioidů **fentanylem** ukázala nelineární vztah mezi clearance a TBW se závěrem, že dávkování na základě TBW vede u obeztních pacientů ke zvýšenému riziku předávkování (29). Transdermální fentanylové náplasti se široce používají při léčbě jak nádorové, tak nenádorové chronické bolesti. Absorpce fentanylu z náplasti je určena povrchem náplasti, propustností kůže a lokálním průtokem krve. Vzestup plazmatické koncentrace fentanylu je u starších lidí pomalejší a k ustálení koncentrací při kontinuální aplikaci náplasti u starších lidí dochází během druhé dávky. V horních vrstvách kůže (*stratum corneum*) se vytváří kožní depo fentanylu. Po odstranění náplasti tak dále pokračuje vstřebávání fentanylu z tohoto místa, takže dochází k prodloužení účinku po odstranění náplasti. U sarkopenických pacientů je absorpce fentanylu z transdermální náplasti urychlena, mohou být vyšší vrcholové koncentrace, a proto je důležitá opatrná titrace. Naopak může být nižší depo a tím i rychlejší odeznění účinku (30).

Buprenorfin se vyznačuje velmi dobrou tolerancí u seniorů a metabolizuje se především na glukuronidy s minimální aktivitou. Je dobře využitelný u seniorů s chronickým onemocněním ledvin (s výjimkou buprenorfinu opioidy obecně vyžadují úpravy dávek dle renální funkce) (31). Buprenorfin s fentanylem mají vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny (> 80 %), proto se u pacientů s hypoalbuminémií zvyšuje volná frakce léčiva, tzn. frakce odpovědná za efekt terapie. Proto je důležitá pomalá titrace u křehkých seniorů.

Nevýhodou **morfinu** jsou jeho metabolity. Morfin-3-glukuronid a morfin-6-glukuronid se kumulují nejen při renální insuficienci a snížené hydrataci, ale i u pacientů s vyšším věkem. Obezita snižuje eliminaci metabolitů mor-

finu vlivem změn ve funkci membránových transportérů a/ nebo jejich expresi v játrech (32). **Hydromorfon** má méně aktivních metabolitů než morfin a nižší riziko kumulace při renální insuficienci (33). Dle některých studií je nižší riziko deliria při podávání hydromorfonu než u morfinu (34). **Oxykodon** má též méně aktivních metabolitů než morfin, ale při renální insuficienci je zapotřebí adekvátní redukce dávky nebo zvolit jiný opioid, např. buprenorfin. Výhodou **tapentadolu** je možnost použití i u neuropatické bolesti a nižší výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků. Tapentadol nemá aktivní metabolity, vazba na plazmatické bílkoviny je nízká a signifikantní není ani ovlivnění mikrosomových enzymů tapentadolem (35).

Slabé opioidy mají sice slabší analgetický účinek než silné opioidy, avšak jejich nežádoucí účinky jsou z velké části zachovány (nevolnost, obstipace, ovlivnění kognitivních funkcí). Výhodou **tramadolu** je analgetický efekt i u neuropatické bolesti. Analgetická aktivita je dána inhibicí zpětného vychytání serotoninu a noradrenalinu na nervové synapsi a stimulací receptorů u metabolitem vzniklým přes izoenzym CYP2D6, O-desmethyltramadolem. Často se kombinuje s paracetamolem pro potenciaci analgetického účinku. U obézních pacientů nebyly nalezeny žádné významné rozdíly ve farmakokinetice tramadolu a O-desmethyltramadolu, dané výsledky potvrzují, že tramadol lze podávat pacientům s nadváhou a obezitou bez úpravy dávkování (36). U křehkých seniorů se expozice tramadolu zvyšovala se zvýšenou křehkostí a poklesem renální funkce. Hmotnost nebyla popsána jako významná kovariáta, která by ovlivnila farmakokinetiku tramadolu. V praxi nemáme specifická doporučení, jak dávkovat tramadol u malnutričních pacientů. **Kodein** je poměrně slabé analgetikum, a proto se prakticky používá jen v kombinacích, ideálně s paracetamolem. Analgetická účinnost **dihydrokodeinu** je po perorální aplikaci ve srovnání s kodeinem vyšší.

Dávkovací strategie pro všechny opioidy by neměly být založené na TBW, ale za použití podobných dávek, které se používají u neobézních pacientů, nebo by měly být založeny na základě AdjBW (37). Kromě ovlivnění farmakokinetiky je třeba myslet rovněž na farmakodynamické změny spojené se stárnutím, které ve většině případů vedou k vyšší citlivosti na farmakologický účinek léku. Starší pacienti mají narušené adaptační mechanismy, což je činí náchylnější ke komplikacím a nežádoucím účinkům léků. **Výhodné jsou dávkové strategie založené na pomalé titraci nižších dávek.** Vzhledem k farmakokinetickým a farmakodynamickým změnám s věkem by terapie opioidy měla být zahájena nižší dávkou, asi 25-50 % dávky podávané mladším pacientům.

PARACETAMOL

Paracetamol je jedno z nejbezpečnějších analgetik u seniorské populace. Obecně jsou doporučované dávky pro pacienta s hmotností < 50 kg 500 mg po 6 hodinách a pro pacienta s hmotností ≥ 50 kg 1000 mg po 6 hodinách. Maximální denní dávka je 4 g u akutní bolesti. U křehkých pacientů, pacientů s jaterním selháním nebo abúzem alkoholu je doporučena redukce dávky o 50-70 % (dávka by neměla přesáhnout 3250 mg) (38). Nemáme data o tom, že by u seniorské populace byl vyšší výskyt nežádoucích účinků při standardním dávkování (39).

Obecně je distribuční objem zvýšený u obézních mužů ve srovnání s obézními ženami. Clearance se zvyšuje s tělesnou hmotností, a proto je mnohem větší u obézních pacientů

a mužů. Celková expozice po orálním podání u obézních pacientů při normalizaci na IBW lépe odpovídala expozici u normálních subjektů než při normalizaci na TBW. Podání standardní dávky paracetamolu (1 g každých 6 hodin) obéznímu pacientovi by tedy mělo vést k plazmatickým koncentracím ve stejném rozmezí jako u neobézních. Dávkování podle TBW by naopak mohlo vést k toxickým účinkům u obézních pacientů. Starší lidé, zejména ti, kteří mají podváhu nebo jsou křehcí, mohou být vystaveni zvýšené expozici paracetamolem vlivem clearance snížené o 20-38 % ve srovnání s mladšími dospělými. Dále se u starších lidí mohou i při standardních terapeutických dávkách hromadit aktivní metabolity (4 g/den). Na druhou stranu hlášení o hepatotoxicitě jsou vzácná (40). Nemáme přesvědčivé důkazy o tom, že nízká tělesná hmotnost a křehkost jsou nezávislými rizikovými faktory pro hepatotoxicitu vyvolanou paracetamolem (41).

METAMIZOL

Metamizol vykazuje dobrý analgetický, antipyretický a spasmolytický účinek, nepostrádá však ani antiagregační účinky. Většina studií se omezuje pouze na užití v akutním stavu (42). Bezpečnost metamizolu byla předmětem dlouhé a kontroverzní debaty z důvodu možnosti rozvoje agranulocytózy jako závažného a potenciálně fatálního nežádoucího účinku (43), jehož skutečná incidence při podávání maximální denní dávky 4 g/den není jasná a mezi studii se značně liší (44). Metamizol snižuje intenzitu bolesti podobně jako nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs) a patrně účinněji než paracetamol. Oproti NSAIDs může být dokonce bezpečnější (42).

Farmakokinetika metabolitu metamizolu-4-methylaminoantipyrinu byla hodnocena po podání jednorázové perorální dávky 1 g 12 mladým (21-30 let) a 9 starším (73-90 let) zdravým dobrovolníkům. Maximální koncentrace, čas do jejího dosažení a rychlost absorpce byly pro obě skupiny podobné. Biologický poločas eliminace byl 2,6 hodin u mladých a 4,5 hodin u starších subjektů. Celková clearance metabolitu korigovaná na svalovou hmotu (LBM) byla u starších osob nižší než u mladých (2,65 vs. 3,97 ml/min/kg LBM). Mezi skupinami nebyly žádné rozdíly ve zdánlivém distribučním objemu. Byla popsána dobrá korelace mezi celkovou tělesnou clearance metabolitu a clearance kreatininu, která byla rovněž snížena u starších osob ($r = 0,61$; $p < 0,001$) (45). Dle autorů není nutné používat u seniorské populace jiné dávky, než jsou standardní (500-1000 mg každých 6-8 hod.) a metamizol je vhodnou alternativou k NSAIDs (46).

NESTEROIDNÍ PROTIZÁNĚTLIVÁ LÉČIVA

Při předepisování NSAIDs je třeba zvažovat nežádoucí účinky této lékové skupiny. Konkrétně inhibice izoenzymu cyklooxygenázy 1 (COX-1) zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení, vazokonstrikce, snížení glomerulární filtrace, retence sodíku, rozvoje otoků a má protidestičkové účinky. Inhibice izoenzymu cyklooxygenázy 2 (COX-2) vede ke zvýšenému riziku edému, srdečního selhání, hypertenze a trombotických příhod. Dle Beersových kritérií bychom se měli vyvarovat preskripce této lékové skupiny pro dlouhodobé užívání (3). Riziková je především kombinace NSAIDs s kortikosteroidy, antikoagulanty nebo protidestičkovými látkami a dalšími léky zvyšujícími riziko krvácení.

V jedné ze studií byla podávána 1 enterosolventně potažená tableta diklofenaku sodného 50 mg dvěma skupinám, z nichž každá sestávala z 8 žen. V jedné skupině byly mladší

22 let, zatímco ve druhé byly starší 62 let. Profily koncentrace/čas v plazmě, relativní biologická dostupnost a clearance močí byly v obou skupinách podobné. Farmakokinetika léčiva nebyla ovlivněna věkem (47). Další studie potvrzuje, že clearance diklofenaku nezávisí u starších pacientů na věku, ale zvyšuje se s rostoucí tělesnou hmotností (48).

NSAIDs můžeme rozdělit do dvou skupin dle lipofility. U starších obézních pacientů by měly být podávány nižší dávky lipofilních NSAIDs (ibuprofen a naproxen) z důvodu očekávaného prodlouženého trvání účinku. Na druhé straně ve vodě rozpustná NSAIDs (diklofenak) lze podávat dle doporučených dávek v souhrnu údajů o přípravku (SPC). U starších pacientů a pacientů s poškozením jater jsou nejbezpečnější NSAIDs ta s 2. fází jaterní biotransformace, jako je glukuronidace u diklofenaku. Pokud jde o proces eliminace, NSAIDs s nejlepším bezpečnostním profilem budou ta s nižší renální exkrecí, jako je opět diklofenak (49). U těžkého jaterního selhávání je však třeba mít na paměti, že podání NSAIDs může exacerbovat hepatorenální syndrom.

ZÁVĚR

Léčba bolesti u starších obézních a křehkých pacientů je komplikovaná v důsledku změn farmakokinetiky a farmakodynamiky, polypragmatie a interakcí lék-onemocnění. Studie hodnotící účinnost analgetik často tyto pacienty záměrně nezařazovaly, a proto je skutečná účinnost u těchto skupin populace do značné míry neznámá, zejména při dlouhodobém užívání. Křehcí a staří lidé jsou vysoce heterogenní populace. Ve skutečnosti velká heterogenita u starších lidí je jedním z faktorů, který činí léčbu bolesti u této populace tak složitou. Každý pacient by měl být individuálně posouzen a léčen podle svého zdravotního stavu. Neměli bychom zapomínat na pomalou titraci analgetik dle intenzity bolesti. V tab. 4 je uvedeno, dle jakého deskriptoru tělesné hmotnosti dávkovat jednotlivé skupiny analgetik.

Tab. 4 Analgetika a dávkování dle hmotnosti

Analgetikum	Dávka
opioidní analgetika	dle renálních, jaterních funkcí, tolerance; AdjBW
paracetamol	LBW
metamizol	LBW
NSAIDs	LBW

Seznam použitých zkratk

AdjBW	upravená tělesná hmotnost
AGP	α1-kyselý glykoprotein
BMI	index tělesné hmotnost
CYP450	cytochrom P450
GFR	glomerulární filtrace
IBW	ideální tělesná hmotnost
LBW	tukuprostá hmotnost
NSAIDs	nesteroidní protizánětlivá léčiva
SPC	souhrn údajů o přípravku
START	Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older People's Potentially Inappropriate Prescriptions
T_{1/2}	poločas
TBW	celková tělesná hmotnost

Literatura

- Ferraro KF, Su Y-P, Gretebeck RJ et al.** Body mass index and disability in adulthood: a 20-year panel study. *Am J Public Health* 2002; 92: 834–840.
- Malazonia M, Anuashvili A, Vashakmadze N et al.** Assessment of nutritional status in the elderly, causes and management of malnutrition in the elderly. In: Corpas E (ed.). *Endocrinology of Aging. Clinical aspect in diagrams and images.* Elsevier, 2021: 651–687.
- Semla TP, Steinman M, Beizer J et al.;** American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 674–694.
- O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR et al.** STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* 2023; 14: 625–632.
- Multiple Choice Questions.** Continuing education in anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2004; 4: 169–171.
- Gouju J, Legeay S.** Pharmacokinetics of obese adults: not only an increase in weight. *Biomed Pharmacother* 2023; 166: 115281.
- Elias K, Hellström PM, Webb DL et al.** Gastrointestinal physiology before and after duodenal switch with comparisons to unoperated lean controls: novel use of the smartpill wireless motility capsule. *Obes Surg* 2021; 31: 3483–3489.
- Verdich C, Lysgård Madsen J et al.** Effect of obesity and major weight reduction on gastric emptying. *Int J Obes* 2000; 24: 899–905.
- Buchholz V, Berkenstadt H, Goitein D et al.** Gastric emptying is not prolonged in obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 714–717.
- Bluemel S, Menne D, Milos G et al.** Relationship of body weight with gastrointestinal motor and sensory function: studies in anorexia nervosa and obesity. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 4.
- Tosetti C, Corinaldesi R, Stanghellini V et al.** Gastric emptying of solids in morbid obesity. *Int J Obes* 1996; 20: 200–205.
- Oshikoya KA, Senbanjo IO.** Pathophysiological changes that affect drug disposition in protein-energy malnourished children. *Nutr Metab* 2009; 6: 50.
- Krishnaswamy K.** Drug metabolism and pharmacokinetics in malnourished children: *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 68–88.
- Lu CX, An XX, Yu Y et al.** Pooled analysis of gastric emptying in patients with obesity: implications for oral absorption projection. *Clin Ther* 2021; 43: 1768–1788.
- Steenackers N, Wauters L, Van Der Schueren B et al.** Effect of obesity on gastrointestinal transit, pressure and pH using a wireless motility capsule. *Eur J Pharm Biopharm* 2021; 167: 1–8.
- Washington CB, Duran GE, Man MC et al.** Interaction of anti-HIV protease inhibitors with the multidrug transporter P-glycoprotein (P-gp) in human cultured cells: *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 19: 203–209.
- Strong DR, David SP, Johnstone EC et al.** Differential efficacy of nicotine replacement among overweight and obese women smokers. *Nicotine Tob Res* 2015; 17: 855–861.
- Kinirons MT, O'Mahony MS.** Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 540–544.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ.** Ibuprofen disposition in obese individuals. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1117–1121.
- Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ et al.** Obesity, sex, and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 783–790.
- McLachlan AJ, Pont LG.** Drug metabolism in older people – a key consideration in achieving optimal outcomes with medicines. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 175–180.
- Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A.** Hypoalbuminemia: Pathogenesis and clinical significance. *J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43: 181–193.
- Kok WE, Haverkort EB, Algra YA et al.** The association between polypharmacy and malnutrition(risk) in older people: a systematic review. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 49: 163–171.
- Gonzalez MC, Correia MITD, Heymsfield SB.** A requiem for BMI in the clinical setting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20: 314–321.
- Pilková A, Hartinger JM.** Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů. *Vnitř Lek* 2020; 66: 465–471.
- Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ et al.** Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 505–508.
- Pai MP.** Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: e53–62.

- 28. Khaled D, Mohamed O, Alaa I et al.** Opioid free anesthesia versus opioid based anesthesia for hemodynamic stability in geriatric patients undergoing arthroscopic shoulder Surgery, a randomized comparative study. *Egypt J Anaesth* 2023; 39: 626–634.
- 29. Shibutani K, Inchiosa MA, Sawada K et al.** Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. *Br J Anaesth* 2005; 95: 377–383.
- 30. Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S et al.** Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009; 144: 218–222.
- 31. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K et al.** Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8: 287–313.
- 32. De Hoogd S, Väitalo PAJ, Dahan A et al.** Influence of morbid obesity on the pharmacokinetics of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 1577–1587.
- 33. Xia S, Choe D, Hernandez L et al.** Does initial hydromorphone relieve pain best if dosing is fixed or weight based? *Ann Emerg Med* 2014; 63: 692–698.e4.
- 34. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE et al.** The comparative risk of delirium with different opioids: a systematic review. *Drugs Aging* 2017; 34: 437–443.
- 35. Freo U, Furnari M, Ambrosio F et al.** Efficacy and tolerability of tapentadol for the treatment of chronic low back pain in elderly patients. *Aging Clin Exp Res* 2021; 33: 973–982.
- 36. Poražka J, Szałek E, Połom W et al.** Influence of obesity and type 2 diabetes mellitus on the pharmacokinetics of tramadol after single oral dose administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44: 579–584.
- 37. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E et al.** Peri-operative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia* 2015; 70: 859–876.
- 38. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons.** Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1331–1346.
- 39. Mian P, Allegaert K, Spriet I et al.** Paracetamol in older people: towards evidence-based dosing? *Drugs Aging* 2018; 35: 603–624.
- 40. Nash E, Sabih A, Chetwood J et al.** Drug induced liver injury in Australia, 2009–2020: the increasing proportion of non-paracetamol cases linked with herbal and dietary supplements. *Med J Aust* 2021; 215: 261–268.
- 41. Reidy K, Kang HM, Hostetter T et al.** Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest* 2014; 124: 2333–2340.
- 42. Gaertner J, Stamer UM, Remi C et al.** Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: a systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med* 2017; 31: 26–34.
- 43. Kötter T, Da Costa BR, Fässler M et al.** Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0122918.
- 44. Bäckström M, Hägg S, Mjörndal T et al.** Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 239–245.
- 45. Zylber-Katz E, Granit L, Stessman J et al.** Effect of age on the pharmacokinetics of dipyrone. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 513–516.
- 46. Motter FR, Hilmer SN, Paniz VMV.** Pain and inflammation management in older adults: a Brazilian consensus of potentially inappropriate medication and their alternative therapies. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1408.
- 47. Willis JV, Kendall MJ.** Pharmacokinetic studies on diclofenac sodium in young and old volunteers. *Scand J Rheumatol* 1978; 7: 36–41.
- 48. Goldwater R, Kramer WG, Hamilton DA et al.** A phase I study evaluating the effect of age and weight on the pharmacokinetics of an injectable formulation of diclofenac solubilized with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Clin Pharmacol* 2016; 8: 203–212.
- 49. Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleão L et al.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother* 2022; 150: 112958.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Eliška Dvořáčková, Ph.D.
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN
Albertov 4, 128 08 Praha 2
e-mail: eliska.dvorackova@lf1.cuni.cz

proLékárníky.cz

největší informační zdroj pro lékárníky

↓

Přináší současné poznatky z farmacie
a celoživotní vzdělávání

- + Aktuality ze světa farmacie
- + Vzdělávací on-line kurzy kreditované ČLnK
- + Specializované zpravodaje
– žádné informace Vám neuniknou!



www.prolekarniky.cz/registrace

REGISTRACE ZDARMA

Vnímání rizika antibiotické rezistence a znalost principů racionální ATB preskripce mezi českými praktickými lékaři – závěry z pilotního šetření

Jaroslava Hasmanová Marháňková¹, Martin Zielina², Ivan Petrušek¹, Ludmila Bezdíčková³, Marek Štefan⁴, Milan Trojánek⁴

¹Katedra sociologie FSV UK v Praze

²Ústav lékařské etiky a humanitních základů medicíny 2. LF UK v Praze

⁴Katedra všeobecného praktického lékařství IPVZ, Praha

⁵Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Čas. Léč. čes. 2024; 163: 38–43

SOUHRN

Šíření antibiotické rezistence představuje jednu z největších aktuálních výzev zdravotnictví. Studie prezentuje data z pilotního šetření mezi českými praktickými lékaři zaměřeného na vnímání rizika ATB rezistence a znalosti praktických lékařů týkajících se klasifikace AWaRe (*Access, Watch, Reserve*), která dle mezinárodních doporučení slouží jako hlavní indikátor pro sledování kvality preskripce ATB. Výsledky pilotního výzkumu naznačují, že lékaři vnímají ATB rezistenci jako zásadní problém, který se ale týká především zdravotních výzev mimo český systém zdravotnictví. Můžeme zároveň identifikovat vliv sociodemografických charakteristik (především věku a pohlaví) na míru pocítované závažnosti šíření ATB rezistence. Druhá část analýzy se zaměřuje na schopnost respondentů posoudit jednotlivá antibiotika z hlediska jejich vhodnosti pro rutinní a racionální empirickou ATB preskripci podle klasifikace AWaRe. Závěry výzkumu poukazují především na význam regionálních rozdílů a zdůrazňují potřebu zvážit strukturální aspekty v rámci debaty o ATB preskripci.

KLÍČOVÁ SLOVA

preskripce ATB, antibiotická rezistence, klasifikace AWaRe, postoje lékařů

SUMMARY

Hasmanová Marháňková J. et al. Perception of the risk of antibiotic resistance and knowledge of the principles of rational antibiotic prescription among Czech general practitioners – findings from a pilot survey

The issue of antibiotic resistance stands as one of the foremost contemporary global challenges in healthcare. This study presents findings from a pilot survey conducted among Czech general practitioners, concentrating on their perception of antibiotic resistance risk and their knowledge of the AWaRe classification. This classification, in accordance with international guidelines, serves as the principal indicator for monitoring the quality of antibiotic prescriptions.

The results of the pilot research suggest that physicians perceive antibiotic resistance as a major problem, but one that is primarily related to health challenges outside the Czech healthcare system. We can also identify the influence of socio-demographic characteristics (mainly age and gender) on the perceived severity of the spread of antibiotic resistance. The second part of the analysis focuses on the ability of respondents to assess individual antibiotics in terms of their suitability for routine and rational, empirical antibiotic prescription according to the AWaRe classification.

In particular, the research findings highlight the importance of regional differences and emphasize the need to consider structural aspects within the antibiotic prescribing debate.

KEYWORDS

antibiotic prescription, antibiotic resistance, AWaRe classification, GP's attitudes

ÚVOD

Objev penicilinu na konci 20. let 20. století znamenal zásadní revoluci v moderní medicíně. Když sir Alexander Fleming v roce 1945 přebíral za svůj objev Nobelovu cenu, uzavřel svou řeč předpovědí, že jednou přijde čas, kdy si každý z nás bude schopen antibiotika sám koupit v obchodě. Na tuto vizi ale plynule navazoval hypotetickým příběhem varujícím před riziky nevhodného užívání ATB. Fleming v něm popisoval smyšlený případ pana X, který si tato ATB zakoupí, aby s nimi vyléčil streptokokovou infekci. Vezme si

dostatečnou dávku na to, aby se mu udělalo lépe, ale zároveň jen tak malou dávku, aby vůči antibiotikům streptokoky získaly rezistenci. Jeho manželka se od něj nakazí a je znovu léčena ATB. V jejím případě už ale bakterie těžší z vybudované rezistence a paní X umírá. Fleming příběh končí sugestivní otázkou, kdo je za smrt paní X odpovědný, a poukazuje na význam nevhodného užívání penicilinu ze strany jejího manžela. Jedna z posledních vět jeho proslovu zní: „*Pokud užíváte penicilin, užívejte ho v dostatečné míře.*“ (1)

Fleming tak již v době, kdy se svět teprve začínal těšit z jednoho z největších objevů moderní medicíny, upozornil na riziko antimikrobiální rezistence, kterou dnes Světová zdravotnická organizace (WHO) řadí mezi 10 globálních hrozeb veřejného zdraví, jež aktuálně ohrožují lidstvo. Antimikrobiální rezistence vzniká přirozeně v průběhu času, obvykle v důsledku genetických změn. Nadměrné a nevhodné používání antibiotik však urychluje vznik a šíření bakterií rezistentních vůči ATB (2). Nevhodné užívání se přitom netýká pouze nedodržování doporučeného dávkování a délky léčby, na něž Fleming ve svém proslulém upozorňoval. Zahrnuje také nadměrné předepisování ATB, jejich nevhodnou indikaci nebo příliš časté využívání záložních ATB tzv. 2. a 3. volby, respektive ATB ze skupiny *Watch* („užívej s opatrností“), nebo dokonce *Reserve* (rezervních) dle klasifikace WHO (3).

Analýza publikovaná v časopisu *Lancet* odhaduje, že celosvětová zátěž spojená s infekcemi rezistentními vůči lékům činila v roce 2019 odhadem 4,95 milionu úmrtí, z toho 1,27 milionu úmrtí bylo přímo způsobeno rezistencí vůči lékům. Nejvyšší zátěž nesla západní subsaharská Afrika, nejnižší region Australasie (4).

Hypotetický případ pana X, který ve své nobelovské řeči popisoval Fleming, upozorňoval především na význam znalosti principů fungování antibiotik a zásad jejich správného užívání. Pacienti v tomto ohledu samozřejmě sehrávají klíčovou úlohu. Výzkum Eurobarometru uveřejněný roku 2022 ukázal, že 23 % Evropanů užívalo v roce 2021 ATB v perorální formě (což je nejnižší hodnota od roku 2009). Data ale zároveň ukazují, že se spotřeba ATB výrazně liší mezi jednotlivými zeměmi. Zatímco například v Německu uvedlo alespoň 1 užívání ATB 15 % dotázaných, na Maltě to bylo 42 %.

Česko uvádí údaj odpovídající průměru Evropské unie (EU). Přibližně 8 % ATB však bylo užito bez lékařského předpisu. Z pacientů dotázaných v tuzemsku jich 39 % mylně uvedlo, že ATB jsou účinná proti virům, a 14 % považuje ATB za vhodný lék při nachlazení. Zároveň ale česká společnost vykazuje poměrně dobrou informovanost o rizicích nadměrného užívání ATB: 91 % dotázaných si bylo vědomo, že v důsledku zbytečného užívání ATB přestávají působit (5).

Aktuální data Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) ukazují, že v době pandemie COVID-19 došlo ke znatelnému poklesu užívání antiinfektiv v Česku i v dalších státech (Pokles byl zapříčiněn řadou faktorů, mimo jiné omezením operací v nemocnicích a s nimi spojeným omezením preventivního podávání ATB.) Výzkum SÚKL dále uvádí, že zhruba 1 z 10 pacientů odmítl antibiotickou léčbu i v případě, že mu byla doporučena lékařem. Jako důvod nejčastěji uvádějí pocit nepotřebnosti dané léčby či neochotu vůbec ATB využívat. Desetina dotázaných respondentů uvedla, že má zkušenost s tím, že ATB neužívala i přesto, že jim je lékař předepsal. Tento zážitek častěji uvádějí mladší lidé (ve věku 30–44 let). V této věkové skupině tuto zkušenost uvádí až 20 % dotázaných (6).

Užívání ATB ze strany pacientů představuje klíčový, nikoli však jediný článek ovlivňující vzorce využívání antibiotik. Fleming ve své vizi budoucnosti předpokládal, že penicilin se stane komoditou, kterou si lidé budou moci běžně zakoupit v obchodě na základě vlastního uvážení. Tato část jeho jinak nadmíru prorocké vize se naštěstí nenaplnila. Lékaři zůstávají přístupovým bodem při využívání ATB. (Ačkoliv nelze opomenout i zhruba 8 % pacientů, kteří ATB užívají bez lékařského předpisu.) V ekonomicky rozvinutých zemích se pozornost upíná především k otázce racionální preskripce.

Spotřeba ATB a způsob jejich využívání se přitom liší napříč evropskými státy. Tento fakt poukazuje na význam společenských faktorů ovlivňujících preskripci a užívání ATB.

Zahraniční výzkumy poukazují na specifické vnímání ATB ze strany pacientů, které může ovlivňovat i vzorce preskripce ze strany lékařů. Z lékařů dotázaných v rámci studie ve Velké Británii jich 90 % uvedlo, že cítí ze strany pacientů tlak, aby jim v případě zdravotních obtíží předepsali ATB. Téměř polovina z dotázaných lékařů zároveň uvedla, že předepisuje ATB i v případech, že nejsou přesvědčeni, že přispějí ke zlepšení zdravotního stavu daného pacienta (7). Předepisování ATB tak v některých případech může být motivováno nejen zásadami vhodné léčby, ale rovněž snahou udržet si s pacientem dobrý vztah.

Znalosti lékařů, jejich postoje k pacientům a vnímání ATB rezistence i antibiotik samotných sehrávají klíčovou roli ve vzorcích preskripce. Některé studie přitom poukazují na to, že ačkoliv mezi zdravotníky panuje poměrně dobrá obeznámenost s hrozbou ATB rezistence, samotná rezistence je vnímána spíše jako problém teoretický než aktuální a lékaři mají relativně malé povědomí o dopadech v rámci svého konkrétního lokálního kontextu. Antimikrobiální rezistence je ze strany lékařů v západních zemích často vnímána jako problém, který se nedotýká jejich praxe, ale spíše jako problém rozvojových zemí či jako fenomén omezující se na nemocniční prostředí (8, 9). Pocit, že se jedná o problém vzdálený jejich klinické praxi, může posilovat benevolenci v přístupu k preskripci ATB. Znalosti existence rizik ATB rezistence tak nemusí mít nutně dopad na samotný přístup k předepisování a využívání ATB v momentě, kdy je toto riziko vnímáno jako příliš abstraktní a vzdálené.

Veřejné diskuse týkající se faktorů ovlivňujících šíření ATB rezistence se většinou soustředí na množství předepsaných antibiotik a nedodržování předepsané délky léčby. Proces racionální preskripce se ale samozřejmě neomezuje pouze na četnost předepsaných ATB, ale také na proces preskripce (diagnostiku předcházející předepisování ATB) a volbu ATB (kvalita preskripce). V této souvislosti se pozornost upírá především k indexu AWaRe, který se v rámci mezinárodních doporučení pro sledování kvality ATB preskripce využívá jako jeden z hlavních indikátorů pro sledování kvality preskripce. Klasifikace WHO rozděluje ATB do 3 skupin (3):

- *Access*: Takto jsou označena ATB volby pro každou z 25 nejčastějších infekcí. Tato ATB by měla být vždy dostupná a cenově přijatelná. Jedná se zároveň o ATB, která mají menší potenciál přispívat k šíření rezistence bakteriálních kmenů.
- *Watch*: Do této skupiny jsou zařazeny kriticky důležité antimikrobiální látky s nejvyšší prioritou pro medicínu. Tato ATB se doporučují pouze pro omezené a velmi specifické indikace. V ostatních případech jsou z hlediska šíření rezistence bakteriálních kmenů považována za riziková.
- *Reserve*: Antibiotika, která by měla být použita pouze jako poslední možnost, v případě, kdy ostatní doporučená ATB selhala.

Cílem zavedení sledovaného indexu je přitom snížit používání ATB ze skupiny *Reserve* a *Watch* (ATB, která jsou pro humánní medicínu nejdůležitější a u nichž je vyšší riziko vzniku rezistence), a naopak zvýšit dostupnost/podíl preskripce ATB ze skupiny *Access* v oblastech, kde je dostupnost ATB omezená/kvalita preskripce nedostatečná. Podle WHO je s ohledem na kontinuální rozvoj antimikrobiální rezistence

nutné, aby do roku 2023 60 % všech spotřebovaných ATB pocházelo ze skupiny Access (3).

Dostupná data z Kanceláře zdravotního pojištění přitom ukazují, že v Česku dochází ke kontinuálnímu nežádoucímu poklesu preskripce ATB ve vztahu k hodnotě AWARe indexu (snižování kvality preskripce). V letech 2017–2019 došlo k poklesu z hodnoty 63,99 % na hodnotu indexu 58,03 % v roce 2020. V případě praktických lékařů pro děti a dorost například v roce 2020 splnilo požadovanou minimální prahovou hodnotu indexu AWARe jen 34,87 % lékařů (10). V naší zemi zatím neexistují výzkumné studie, které by poskytovaly vhled do faktorů, jež proces předepisování ATB ovlivňují, eventuálně které by mapovaly znalost a přístup lékařů k fenoménu ATB rezistence. Detailnější znalost těchto specifíků je přitom klíčová pro vhodné směřování vzdělávání lékařů ve vztahu k předepisování ATB či formulaci politik, jež na rozvoj ATB rezistence reagují. Následující část textu představuje výsledky pilotního výzkumu týkajícího se vnímání rizika ATB rezistence ze strany českých praktických lékařů.

SOUBOR RESPONDENTŮ DOTAZNÍKOVÉHO ŠETŘENÍ

Data prezentovaná v tomto textu pocházejí z pilotního dotazníkového šetření, které proběhlo v březnu 2023. V jeho rámci bylo dotazováno celkem 175 praktických lékařů v Česku. Odkaz na dotazník byl distribuován on-line i v papírové formě v rámci 17. kongresu primární péče, který se uskutečnil v Praze (24.–25. 3. 2023). Odkaz na on-line dotazník byl dále distribuován na facebookových profilech účtů zaměřených na komunikaci/vzdělávání praktických lékařů.

Celkem dotazník vyplnili 270 lékařů. Z důvodu nekompletních informací bylo 95 dotazníků vyřazeno. Výsledný soubor není reprezentativní a poskytuje spíše základní vhled do vzorců preskripce ATB praktickými lékaři a vnímání rizika antibiotické rezistence. Vzhledem ke zvolené formě distribuování dotazníků (v rámci platform, které jsou určené ke vzdělávání lékařů) je možné očekávat, že se výzkumu zúčastnili praktičtí lékaři, kteří se aktivně vzdělávají a téma racionální preskripce ATB je zajímavé. Výzkumu se zúčastnilo 134 žen a 41 mužů. Průměrný věk respondentů činil 40 let (věk dotazovaných se pohyboval v rozmezí 25–77 let). Dominantně se jednalo o atestované praktické lékaře (77 %), 14 % tvořili lékaři kvalifikace L1 (před absolvováním základního vzdělávacího kmene) a 9 % lékaři kvalifikace L2 (po absolvování kmene). Dotazovaní se lišili krajem, ve kterém působí, a velikostí ordinace: 27 % respondentů má ordinaci ve venkovské oblasti či v malém městě (sídlo do 7500 obyvatel), 33 % ve velkých městech Praha, Brno, Ostrava, 13 % v krajském či větším městě (sídlo 50 001–200 000 obyvatel), 17 % v menším městě (sídlo 7 501–15 000 obyvatel), 10 % v menším městě (sídlo 7 501–15 000 obyvatel).

VÝSLEDNÁ ZJIŠTĚNÍ

Dotazník byl strukturován do dvou částí. První část dotazníku se zaměřovala na mapování vnímání rizika antibiotické rezistence a povědomí o jejím šíření. Druhá část dotazníku obsahovala otázky zaměřené na preskripci ATB.

VNÍMÁNÍ ZÁVAŽNOSTI PROBLÉMU ATB REZISTENCE ČESKÝMI PRAKTICKÝMI LÉKAŘI

Respondenti vnímají riziko ATB rezistence jako poměrně zásadní problém současné medicíny. Na 10bodové škále

(čím vyšší hodnota, tím závažnější problém) byl ohodnocen průměrným skóre 8,8. Krajiní hodnotu 10 označující velmi závažný problém zvolilo 48 % dotázaných. Dotazované lékařky vnímají závažnosti problému ATB rezistence výrazněji v porovnání se svými mužskými kolegy. Nejvyšší hodnotu závažnosti problému zvolilo 53 % dotázaných žen oproti 32 % dotázaných mužů.

V případech, že se naše otázky zaměřovaly na riziko týkající se specificky české zdravotního systému, již ovšem otázka ATB rezistence byla vnímána jako méně závažná. Celkové skóre závažnosti dosahovalo hodnoty 8,1. Nejvyšší hodnotu závažnosti v tomto případě zvolilo jen 29 % respondentů. Zároveň dotazovaní nevnímají ATB rezistenci jako problém, který by zásadněji ovlivňoval jejich běžnou klinickou praxi. Na 10bodové škále, kde 1 označovalo velmi zanedbatelný vliv ATB rezistence na běžnou klinickou praxi dotázaných a hodnota 10 velmi závažný vliv, dosahovalo průměrné skóre 5,7. Dvě nejvyšší hodnoty (10 a 9) v tomto případě volilo jen 9 % dotázaných. Zdá se tedy, že dotazovaní vnímají ATB rezistenci sice jako závažný problém, který se ale nedotýká českého zdravotního systému. V tomto ohledu je však zajímavé, že poměrně značná část dotazovaných pocituje, že ATB rezistence je proces, jenž ovlivňují sami výkonem vlastní praxe. V rámci 10bodové škály, kde 10 označovalo přesvědčení respondentů, že svou praxí mohou ovlivňovat trend ATB rezistence velmi závažně a hodnota 1 velmi zanedbatelně, dosahovaly odpovědi průměrného skóre 7,3. Dvě nejvyšší hodnoty přitom volilo 30 % dotázaných.

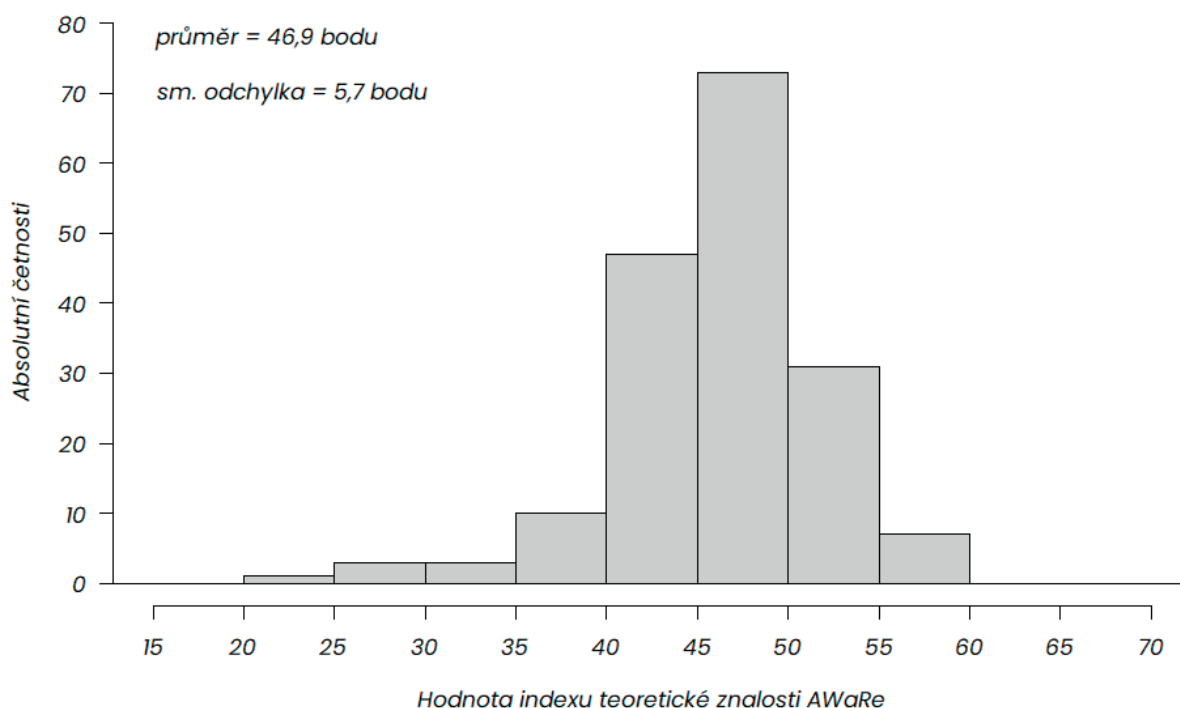
Ve všech oblastech pocítovaného rizika uváděly ženy vyšší hodnoty: Lékařky v průměru hodnotily riziko ATB rezistence jako významnější a považovaly jej za závažnější problém českého zdravotnictví. Je ale zajímavé, že v hodnocení toho, do jaké míry ovlivňuje ATB rezistence jejich běžnou praxi, se rozdíl v hodnocení mezi muži a ženami stírají. Dotazovaní muži-lékaři také v průměru uváděli vyšší míru pocítované možnosti trend ATB rezistence ve své praxi ovlivňovat. Jako poměrně významný se ukazuje vliv věku dotazovaných. Zatímco ve věkové skupině 25–45 let se míra pocítované závažnosti ATB rezistence pro současnou medicínu pohybovala v rozmezí 8,9–9,0; ve věkové skupině lékařů starších 55 let hodnota dosahovala 7,6. Výrazný propad vnímání závažnosti lze u této skupiny dotazovaných pozorovat i ve vztahu k riziku ATB rezistence pro český zdravotní systém. V případě pocítované možnosti ovlivňovat trend rezistence a jejího dopadu na běžnou praxi ale už věk nepůsobí jako zásadnější dělicí linie. Zdá se tak, že čeští lékaři se z hlediska věku a pohlaví liší především ve vnímání rizika samotné ATB rezistence, ne ale v tom, do jaké míry pocítují, že její rozvoj mohou sami ovlivňovat.

Ve výzkumu jsme sledovali rovněž důležitost, kterou respondenti připisují jednotlivým faktorům, jež nevhodné předepisování ATB potenciálně ovlivňují. Z tab. 1 je zřejmé, že respondenti jako nejvýznamnější faktor ovlivňující neindikované a/nebo nevhodné předepisování ATB vnímají především nedostatečnou edukaci pacientů a široké veřejnosti a nátlak na lékaře ze strany pacienta (vyžadování ATB). Tyto 2 možnosti dosahovaly největšího průměrného skóre. Zdá se tedy, že dotazovaní lékaři vnímají jako zásadní aktéry ovlivňující nevhodnou preskripci a užívání ATB především pacienti. Role lékařů se objevuje až na 3. pozici (význam obav lékařů z možných následků při nepředepsání ATB) a 4. pozici (význam nedostatku zájmu lékaře: „racionální antibiotická politika není důležitá“).

Tab. 1 Důležitost faktorů pro neindikované nebo nevhodné předepisování ATB.

Jak významně a jak často níže uvedené faktory podle vás v reálné klinické praxi ovlivňují neindikované a/nebo nevhodné předepisování ATB? U každé skutečnosti prosím ohodnoťte na stupnici 1 (= vůbec neovlivňuje) až 5 (= významně a často ovlivňuje).

Faktory	Průměr
Nedostatečná edukace pacientů a široké veřejnosti	4,17
Nátlak na lékaře ze strany pacienta (vyžadování ATB)	3,78
Obavy lékaře z možných následků při nepředepsání ATB	3,33
Nedostatek zájmu lékaře („racionální antibiotická politika není důležitá“)	3,19
Nemožnost nabídnout alternativu místo ATB	2,98
Nedostupnost „antibiotických konzilií“ (mikrobiologie, infekologie)	2,98
Nedostatek informací ohledně racionální preskripce	2,95
Nedostatek času lékaře	2,81
Špatná dostupnost doporučených postupů pro antibiotickou léčbu	2,05
Špatná dostupnost laboratorních vyšetření	2,02
Špatná dostupnost odborných informací (články, přednášky...)	2,01

**Obr. 1** Histogram četností odpovědí respondentů stran teoretické znalosti klasifikace AWaRe

INDEX TEORETICKÉ ZNALOSTI RACIONÁLNÍ PRESKRIPCE ATB VYCHÁZEJÍCÍ Z KLASIFIKACE AWaRe

Druhá část dotazníku se zaměřovala na vzorec preskripce mezi českými praktickými lékaři. Otázky v dotazníku neměly explicitně na znalost klasifikace AWaRe (odkaz na klasifikaci nebyl v dotazníku ani zmíněn). Lékaři však byli vyzváni, aby posoudili jednotlivá ATB z hlediska jejich vhodnosti pro rutinní a racionální empirickou antibiotickou preskripci při zvažování rizika indukce a šíření rezistence bakterií. V souladu s klasifikací AWaRe byli respondenti požádáni, aby na bodové škále 1–5 uvedli, zda dané ATB považují za vhodné pro rutinní racionální antibiotickou terapii (1 = vůbec; 2 = ve výjimečných případech; 3 = občas [$\leq 30\%$ případů]; 4 = často [v 31–69 % případů]; 5 = velmi často [v $> 70\%$ případů]).

Z výsledných odpovědí byl v průběhu analýzy vypočítán index teoretické znalosti AWaRe, který sledoval, do jaké míry rozdělení jednotlivých typů ATB respondentem odpovídá klasifikaci AWaRe. Jinými slovy, index vyjadřoval, do jaké míry respondentovo hodnocení vhodnosti jednotlivých ATB odpovídá doporučení, která jsou obsažena v klasifikaci AWaRe. Index může potenciálně nabývat hodnoty od 0 do 70, přičemž čím vyšší hodnota, tím lepší teoretická znalost. V datovém souboru jsou naměřené hodnoty indexu od 24 do 60.

Histogram četností odpovědí respondentů zobrazuje obr. 1. Z histogramu je patrné, že většina praktických lékařů disponuje relativně vysokou teoretickou znalostí, neboť 42 % respondentů má hodnotu indexu od 46 (včetně) do 50 (včetně).

V dalších krocích analýzy jsme poté sledovali, zda je možné mezi českými praktickými lékaři identifikovat nějaké rozdíly v dosažených hodnotách indexu s ohledem na jejich sociodemografické charakteristiky. Zatímco v případě vnímání rizika ATB rezistence hrál věk poměrně výraznou roli (starší respondenti vnímali riziko rezistence v průměru jako méně závažné), v případě indexu měřícího schopnost posoudit jednotlivá ATB v souladu s klasifikací AWaRe už věk žádnou roli nehrál. Muži v průměru dosahovali lepších hodnot indexu, tento rozdíl byl však věcně malý. Podobně se zdá, že ani stupeň kvalifikace (L1 před kmenem, L2 po kmeni, L3 atestovaný) nehraje ve schopnosti teoreticky index AWaRe aplikovat zásadnější roli.

Jako významný se však ukázal kraj, ve kterém respondenti působí, kde nalézáme největší rozdíly v dosahované hodnotě teoretické znalosti indexu AWaRe. Nejnížší hodnoty průměrné teoretické znalosti klasifikace AWaRe byly identifikovány v Libereckém, Ústeckém a Karlovarském kraji, nejvyšší hodnoty indexu pak v kraji Plzeňském a Jihočeském. Tato regionální rozdílnost si bezesporu zaslouhuje naši pozornost do budoucna. Poukazuje mimo jiné na to, že vzorce racionální preskripce ATB mohou odrážet i strukturální znevýhodnění některých regionů. Kraje Liberecký, Ústecký a Karlovarský patří mezi kraje s nejnižším HDP na obyvatele v Česku. Relativně velké regionální rozdíly nacházíme i v kvalitě zdraví obyvatel. Například Ústecký kraj představuje kraj s nejnižší nadějí na dožití při narození (která v roce 2022 u mužů byla 73,1 roku a u žen 79,19 roku ve srovnání s Prahou, kde byla pravděpodobnost dožití v daném roce 77,11 roku pro muže a 82,84 roku pro ženy) (11). Jednou z implikací našich zjištění je tak i potřeba adresovat strukturální znevýhodnění a regionální rozdíly v oblasti zdravotní péče. Antibiotická rezistence nezná hranice. Lokální rozdíly tak (podobně jako v jiných oblastech) mohou negativně dopadat na celý český zdravotní systém.

DISKUSE

Při uvažování o racionální preskripci ATB je potřeba vnímat antibiotickou preskripci jako etické dilema. Racionalita může v případě užívání a předepisování ATB nabývat různých významů. Antibiotická preskripce je v tomto ohledu zářným příkladem situace, kdy individuální racionalita může vést k iracionálním efektům na kolektivní úrovni. Přání pacientů užívat ATB (které může vyústit i v tlak, jehož existenci si, jak ukazuje i náš výzkum, uvědomují i čeští praktičtí lékaři) je na individuální úrovni racionální, protože ATB představují jeden z klíčových nástrojů moderní medicíny a mohou vést k rychlému zlepšení zdravotního stavu.

I pro lékaře je rozhodnutí předepsat ATB na individuální úrovni racionální, protože umožňuje nabídnout pacientovi nejen symptomatickou léčbu (a potenciálně tak snížit pravděpodobnost dalších návštěv či zhoršení stavu). S ohledem na veřejné zdraví ale mohou být tato individuální racionální rozhodnutí velmi iracionální. Předepisování ATB tak představuje pro lékaře etické dilema s ohledem na nutnost vyvažovat aktuální zdravotní potřeby pacientů s dopady preskripce na rozvoj antimikrobiální rezistence v celé společnosti. S ATB je potřeba nakládat jako se vzácným zdrojem, který musí být využíván udržitelným způsobem tak, abychom zajistili ochranu zdravotních potřeb i pro generace pacientů, které teprve přijdou.

Cílem tohoto textu je mimo jiné upozornit na to, že ačkoliv se v případě ATB rezistence jedná o problém primárně medicínský, nelze při jeho řešení opomenout také faktory sociální. Ty se dotýkají jak způsobu užívání antibiotik (postojů pacientů k ATB, nedostatečná informovanost o působení a správném užívání ATB apod.), tak i vzorců preskripce ze strany lékařů (např. pocítování tlaku ze strany pacientů). Pilotní data z našeho výzkumu ukazují, že například věk a pohlaví sehrávají významnou roli při hodnocení závažnosti problému ATB rezistence. Zároveň jsou vzorce preskripce výrazným způsobem ovlivňovány globálními řetězci výrobců léčiv, medicínskými či politickými krizemi, jež tyto řetězce mohou narušovat, stejně tak jako lékovou politikou jednotlivých států. Všechny výše zmíněné faktory jsou bytostně společenské/politické, mají ale zásadní dopad na možnosti léčby, a v důsledku i na kvalitu zdraví populace. Racionální antibiotická preskripce zohledňující význam různých druhů ATB pro rozvoj ATB rezistence je možná samozřejmě jen v situaci, kdy se lékaři nemusejí při preskripci konkrétního typu ATB řídit primárně úvahou o tom, zda je dané ATB v lékárně vůbec dostupné.

ZÁVĚR

Pilotní studie mapující faktory kvality antibiotické preskripce poukázala na to, že praktičtí lékaři vnímají antimikrobiální rezistenci jako závažný problém. Uvědomují si přitom možnost ovlivnit (resp. potenciál snížit) toto riziko vlastní praxí. Sociální faktory se mohou významným způsobem podílet na rozhodování preskribujícího lékaře i na chování pacienta. Zároveň regionální rozdíly měřitelné schopností respondentů rozdělit ATB podle klasifikace AWaRe poukazují na nutnost zahrnout do debaty týkající se preskripce ATB rovněž otázky strukturálního znevýhodnění dílčích regionů.

V navazujícím výzkumu autoři plánují tyto faktory studovat podrobněji, pro komplexní pohled bude třeba zahrnout všeobecné praktické lékařské z reprezentativního souboru s ohledem na věk, region (město/venkov) a vzdělávání.

Poděkování

Tato práce vznikla v rámci projektu NPO „Národní institut pro výzkum socioekonomických dopadů nemocí a systémových rizik“ č. LX22NPO5101, financovaného Evropskou unií – Next Generation EU (MŠMT, NPO: EXCELES). Projekt byl schválen Komisí pro etiku FSV UK (reg. č. 77/2023).

Čestné prohlášení

Autoři této práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Seznam použitých zkratk:

ATB	antibiotika
AWaRe	Access, Watch, Reserve
ČSÚ	Český statistický úřad
EU	Evropská unie
HDP	hrubý domácí produkt
KZP	Kancelář zdravotního pojištění
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
WHO	Světová zdravotnická organizace

Literatura

1. **Fleming A.** Penicillin. Nobel Lecture, December 11, 1945. *The Nobel Prize*, 2018. Dostupné na: www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf
2. Antimicrobial resistance. WHO, 2023. Dostupné na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
3. Adopt AWaRe: Handle antibiotics with care. WHO, 2019. Dostupné na: <https://adoptaware.org>
4. **Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F et al.** Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 629–655.
5. Special Eurobarometer SP522: Antimicrobial Resistance. EU, 2022. Dostupné na: <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2632>
6. Průzkum SÚKL: Češi u lékaře antibiotika spíše odmítají, než vyžadují. Asi desetina je neúčinná, pokud je lékař předepíše. SÚKL, 2021. Dostupné na: www.sukl.cz/sukl/pruzkum-sukl-cesi-u-lekare-antibiotika-spis-odmitaji-nez
7. **Cole A.** GPs feel pressurized to prescribe unnecessary antibiotics, survey finds. *Brit Med J* 2014; 349: g5238.
8. **McCullough AR, Rathbone J, Parekh S et al.** Not in my backyard: a systematic review of clinicians' knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2465–2473.

9. **Björkman I, Berg J, Viberg N et al.** Awareness of antibiotic resistance and antibiotic prescribing in UTI treatment: a qualitative study among primary care physicians in Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2013; 31: 50–55.

10. AWaRe index. KZP, 2021. Dostupné na: <https://puk.kancelarzp.cz/aware-index>

11. Porovnání krajů – pořadí krajů. ČSÚ, 2022. Dostupné na: www.czso.cz/csu/czso/porovnaní-krajů-pořadí-krajů

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PhDr. Jaroslava Hasmanová Marhánková, Ph.D.

Institut sociologických studií FSV UK

U Kříže 8, 158 00 Praha 5




Tel.: 267 224 238, 778 465 054

e-mail: jaroslava.marhankova@fsv.cuni.cz

pro  Lékaře.cz
největší informační zdroj pro lékaře



Přináší současné poznatky z medicíny
a celoživotní vzdělávání

-  Kreditované on-line kurzy ČLK a SLK
-  Více než 60 vědeckých časopisů včetně archivu
-  Specializované tematické zpravodaje
– žádné informace Vám neuniknou!



www.prolekare.cz/registerce

REGISTRACE ZDARMA

Intenzivní léčba závislosti na tabáku v Česku v letech 2010–2022

Kamila Zvolská¹, Miroslav Zvolský², Jolana Čady², Eva Králíková^{1,3}

¹Centrum pro závislé na tabáku, 3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

²Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

³Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. čes. 2024; 163: 44–48

SOUHRN

V 10. verzi Mezinárodní klasifikace nemocí WHO je závislost na tabáku samostatnou diagnostickou jednotkou F17. Stejně jako u jiných nemocí také v tomto případě existuje účinná léčba – psychobehaviorální intervence a farmakoterapie k potlačení abstinenčních příznaků. Cílem této analýzy bylo zhodnotit vývoj vykazování vybraných výkonů intenzivní léčby závislosti na tabáku v Česku.

Počty výkonů specializované intervence léčby závislosti na tabáku podle Seznamu zdravotních výkonů MZ ČR: 25501 – vstupní intervence a 25503 – kontrolní návštěva. Data poskytl Národní registr hrazených zdravotních služeb ÚZIS ČR za období 2010–2022 s rozlišením na jednotlivé kraje a anonymizovaně na jednotlivá centra pro závislé na tabáku a vyškolené lékaře.

V letech 2010–2022 bylo v Česku ročně vykázáno průměrně 1094 výkonů vstupní intervence, což ukazuje počet léčených kuřáků, a 2584 výkonů kontrolních návštěv. Největší podíl na celkovém vykazování výkonu 25501 mělo Centrum pro závislé na tabáku Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (průměrně 35,5 %).

Intenzivní léčba závislosti na tabáku by měla být nabízena a dostupná jako léčba jiných nemocí. Z celkových cca 2 milionů kuřáků v Česku ji však ročně absolvuje zhruba půl promile.

KLÍČOVÁ SLOVA

závislost na tabáku, léčba, vykazování, zdravotní výkony

SUMMARY

Zvolská K. et al. Intensive treatment of tobacco dependence in the Czech Republic 2010–2022

In the 10th version of the World Health Organization's International Classification of Diseases, tobacco dependence is a separate diagnostic unit, F17. As with other diseases, there are effective treatments – psychobehavioral interventions and pharmacotherapy to suppress withdrawal symptoms. The aim of this analysis was to evaluate the development of reporting of selected intensive tobacco dependence treatment interventions in the Czech Republic.

Data provided by the National Register of Covered Health Services of the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic for the period 2010–2022, with a distinction per county and anonymized per centers for tobacco dependence and trained physicians.

Between 2010 and 2022, an average of 1094 initial intervention procedures were reported annually in the country, indicating the number of smokers treated, and 2584 control visits. The Centre for Tobacco Dependence of the General University Hospital in Prague had the largest share in the total reporting of 25501 procedures (average 35.5 %). Intensive treatment for tobacco dependence should be offered and available as treatment for other diseases. However, of the approximately two million smokers in the Czech Republic, only about 0.5 % undergo it annually.

KEYWORDS

tobacco dependence, treatment, reporting, health performance

ÚVOD

V souvislosti s kouřením tabáku se často mluví pouze o prevenci. Ta je jistě potřeba, navíc účinná prevence vyžaduje náklady – znamená především vyšší cenu danou daní (za méně prodaných cigaret s vyšší daní dokonce vybere stát víc peněz), jednotné balení (tiskne výrobce podle vyhlášky Ministerstva zemědělství ČR), prodej pouze v obchodě s licencí (trafika, ne dohromady s potravinami), zcela nekuřácké veřejné prostory a překvapivě také dostupnou léčbu.

Více kuřáků by se tak léčilo, tedy více by jich i přestalo kouřit, a pokud by v populaci byla jasná informovanost o tom, že kouření není dospělý rozhodnutí, ale nemoc, navíc dětská (dospělí začínají výjimečně), již je obtížné se zbavit – většina dospělých kuřáků se o to opakovaně pokouší, snížila by se tak atraktivita kouření pro děti a dospívající. Tato léčba je navíc jednou z ekonomicky nejvýhodnějších intervencí v medicíně (1, 2).

PREVALENCE A MORTALITA

V populaci starší 15 let bylo v Česku za poslední roky kolem 25 % kuřáků, z toho jich 7 % užívá zahříváný tabák (2). Kouření způsobuje nejméně šestinu všech úmrtí v zemi (16–18 tisíc ročně) a zkracuje život více než polovině kuřáků cca o 15 let (3, 4). Kouření je nejméně preventabilní příčinou úmrtí, přitom jí však lze relativně jednoduše, levně a komplexně předcházet.

DIAGNOSTIKA

Obecné definice závislosti jsou různé, od komplikovaných po jednoduchou – porucha systému odměny. V případě kódu F17 podle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) Světové zdravotnické organizace (WHO), tedy „poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním tabáku“, uvádí Americká psychiatrická asociace (APA) v podrobné

publikaci *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) 3 body, a sice užívání tabáku ve větším množství, déle než bylo plánováno a tolerance nikotinu, respektive abstinenci příznaky při ukončení kouření (5).

První dva body splňují asi všichni kuřáci – málokdo si poprvé zapaluje s plánem kouřit léta krabičku cigaret denně. Závislost na tabáku je jednak psychosociální, tedy návyk a potřeba kouřit v určitých situacích, v určité společnosti, jednak fyzická závislost na nikotinu, konkrétně zmnožení nikotinových acetylcholinových receptorů (NACHR), zejména ve ventrální tegmentální oblasti mozku. To se týká naprosté většiny kuřáků (kolem 80–90 %) a míra této závislosti (snadnost, s jakou vznikne) je dána geneticky (6).

V klinické praxi je pro diagnostiku podstatný třetí bod, tedy abstinenci příznaky. Můžeme se například zeptat, jak by se kuřák cítil, kdyby celý den nemohl kouřit/byl bez nikotinu. Je také možno použít 6 otázek Fagerströмова testu závislosti na cigaretách (7).

ABSTINENČNÍ PŘÍZNAKY

Abstinenci příznaky z nedostatku nikotinu nejsou banální a je třeba na ně myslet i diferenciatně diagnosticky, například při náhlé hospitalizaci bez možnosti kouřit či užívat tabák. Začínají se objevovat řádově po hodinách abstinence a zahrnují kromě touhy kouřit (*craving*) zlost, úzkost, špatnou náladu, smutek, podrážděnost, nespokojenost, nervozitu, nesoustředěnost, zvýšenou chuť k jídlu, zvyšování hmotnosti, poruchy spánku, neschopnost odpočívat, kašel, anhedonii, povznesenost, zácpu, závratě, ospalost, impulzivitu či afy (8).

ÚSPĚŠNOST LÉČBY

Za úspěšný pokus je považována abstinence alespoň 6 měsíců od poslední cigarety s tolerovaným lapaem celkové do 5 cigaret (8). Takto hodnocená je úspěšnost pokusu bez pomoci („jen tak“) kolem 3–5 %, v případě krátké intervence do 10 minut kolem 10 % a intenzivní léčba může být úspěšná až kolem 30 % (10, 11).

KRÁTKÁ INTERVENCE

Každý lékař, sestra či jiný zdravotnický pracovník by měl při každém kontaktu s pacientem, který kouří nebo užívá tabák, aplikovat alespoň krátkou intervenci v rozsahu od cca 30 sekund do 10 minut. Může pomoci schéma DIK (11):

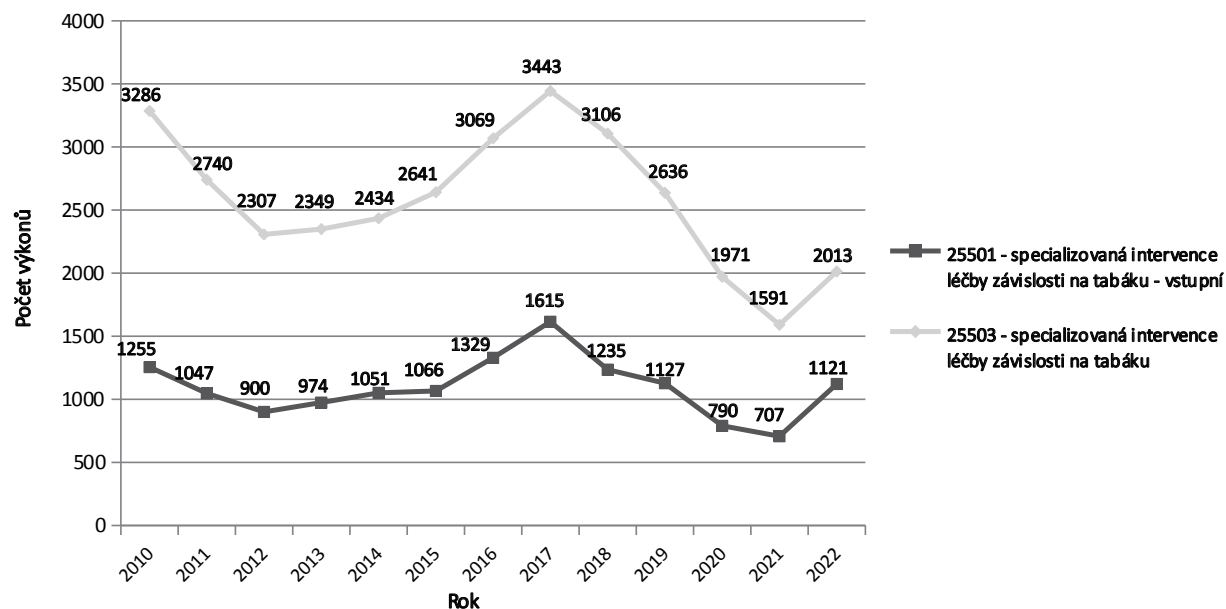
- Dotaz na užívání tabáku a zaznamenání do dokumentace.
- Intervence – alespoň informace, že existuje účinná léčba = intervence a medikace.
- Kontakty na nejbližší možnosti této intenzivní léčby.

INTENZIVNÍ LÉČBA ZÁVISLOSTI NA TABÁKU

Intenzivní léčbu by měl poskytovat specialista na léčbu závislosti na tabáku – vyškolený lékař, dentista, sestra, farmaceut, adiktolog, psycholog či jiný klinický pracovník (11–13). Jedná se o dlouhodobý program, v Česku standardně poskytovaný v síti center pro závislé na tabáku, zahrnující behaviorální a psychosociální intervenci a tlumení abstinenci příznaků farmakoterapií. Podrobný popis návštěv na našem pracovišti je jako příklad průběhu takové léčby na webu Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku (SLZT), v sekci „Informace pro pacienty“, případně proklik na „Strukturu intervence“ tamtéž (14).

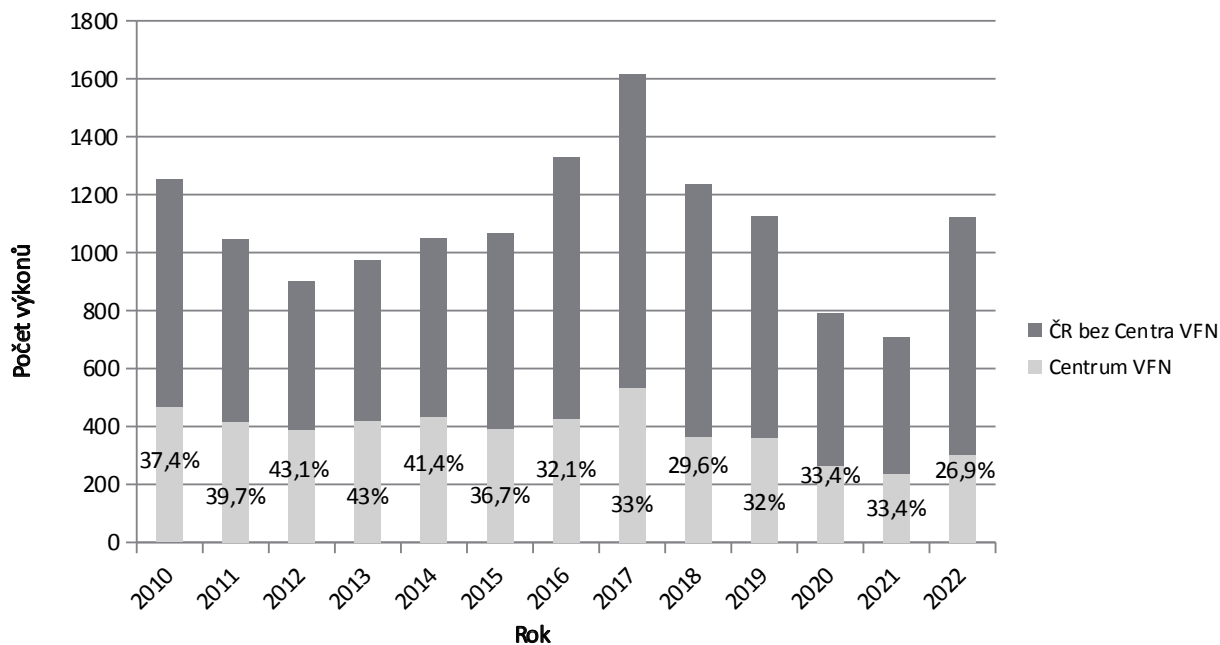
Tuto léčbu ale mohou poskytovat další lékaři devíti odborností, kteří si nasmlouvají výkony specializované intervence léčby závislosti na tabáku v Seznamu zdravotních výkonů, a to: 25501 a 25503, pneumologie a ftizeologie (kód odbornosti 205), všeobecné lékařství (101), praktické lékařství pro děti a dorost (002), všeobecné praktické lékařství (001), návykové nemoci (308), kardiologie (107), dětské lékařství (301), gynekologie a porodnictví (603), psychiatrie (305).

Výkon 25501 (specializovaná intervence léčby závislosti na tabáku – vstupní) označuje vstupní intervenci, vykazuje se jednorázově při zahájení léčby, 1/rok, 3/život (60 minut). Výkon 25503 (specializovaná intervence léčby závislosti na tabáku) lze vykázat při kontrolních návštěvách, tedy opakovaně, 8/rok (30 minut).

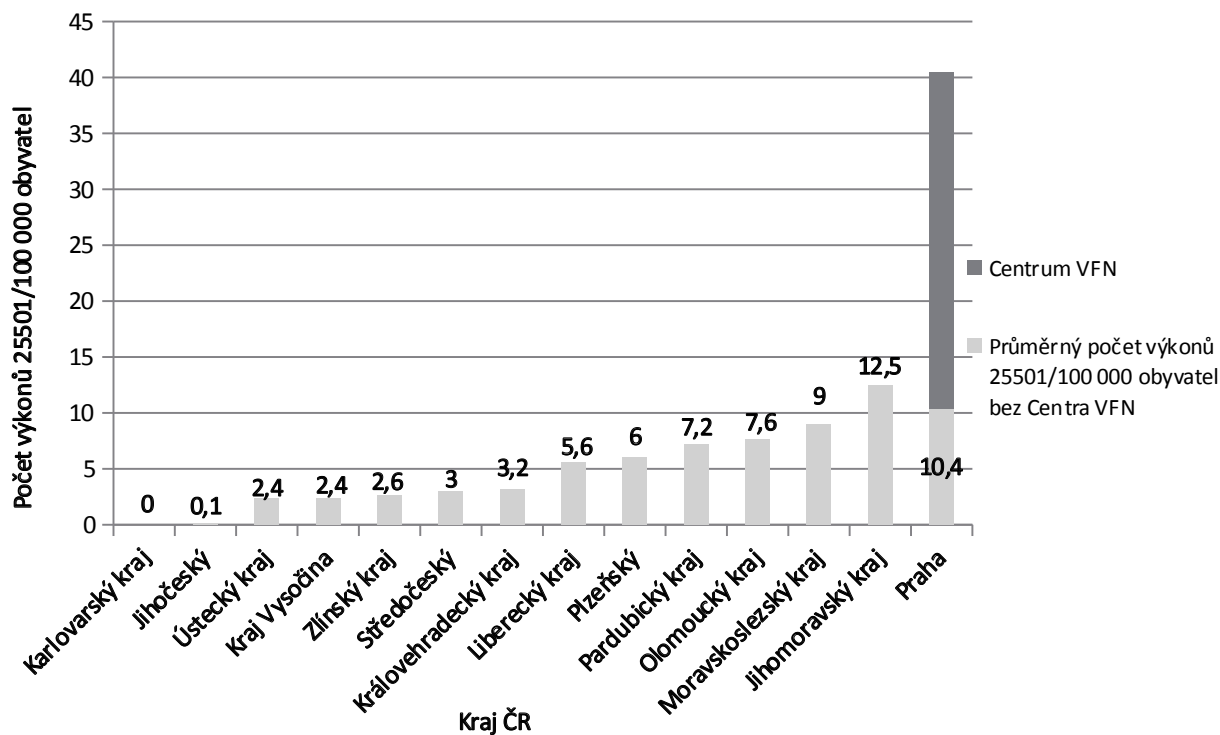


Obr. 1 Výkony 25501 (vstupní intervence) a 25503 (kontrolní návštěva) vykazované v letech 2010–2022

PŮVODNÍ PRÁCE



Obr. 2 Podíl Centra pro závislé na tabáku VFN v Praze na celkovém vykazování výkonu 25501 v Česku



Obr. 3 Průměrný počet výkonů 25501 na 100 000 obyvatel v letech 2010–2022

Tab. 1 Počet výkonů 25501 na 100 000 obyvatel podle krajů

Kraj	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Hl. m. Praha	50,8	41,8	40,2	45,9	43,4	45,4	47,8	60,2	39,1	34,5	24,3	22,3	28,7
Středočeský	4,4	2,4	1,2	1,1	4	4,2	5,2	7,2	5,4	3,5	2,7	1,8	2,2
Jihočeský	0	0	0,2	0	0	0	0	0	0,2	0,5	0	0	0
Plzeňský	5,4	5,1	4,5	6,1	8,2	4,9	10,6	13,5	9,8	4,3	1,4	2,1	8
Karlovarský	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5,4	0	0	0
Ústecký	1,8	5,7	2,5	1,6	3,8	2,2	1,2	3,2	1,8	2,6	1,8	1,4	1,2
Liberecký	7,2	5	4,2	4,5	5,8	5,5	7,1	6,8	10,8	5,2	4,2	3,7	2,7
Královéhradecký	0	0	0	0	0	0	8,5	10,9	6	9,3	1,8	0	5,6
Pardubický	6,6	4,6	3,5	6,2	4,1	6	9,5	13,7	11,6	12,1	6,5	4,1	4,6
Vysočina	0	0	0	0	0	2,9	5,5	6,3	3,5	5,5	3,5	0,8	2,9
Jihomoravský	14,1	10,5	12,3	8,6	12	11,3	16,7	15,1	10,3	9,7	10,1	8,1	22,8
Olomoucký	8,1	7,5	4,7	5,8	6,9	6,6	7,1	9	9,5	15,2	6,8	4,3	7,3
Moravskoslezský	12,9	8,4	6,6	8,5	6,9	7,2	8,2	9,9	8,7	9,4	5,7	11,7	13,7

ANALÝZA

CÍL PRÁCE

Cílem této analýzy bylo zhodnotit vývoj vykazování vybraných výkonů intenzivní léčby závislosti na tabáku v Česku v letech 2010–2022, přičemž výkon 25501 jako vstupní intervence *de facto* ukazuje na počet léčených.

METODIKA

Zdrojem dat je Národní registr hrazených zdravotních služeb ÚZIS ČR, který poskytl počty daných výkonů za sledované období 2010–2022 s rozlišením na jednotlivé kraje a anonymizovaně na jednotlivá centra pro závislé na tabáku a výskolené lékaře.

Ke statistickému zpracování byly použity metody popisné statistiky. Pro přepočítání výkonů na 100 000 obyvatel byl použit střední stav obyvatelstva ke zvolenému datu v jednotlivých krajích.

VÝSLEDKY

V letech 2010–2022 bylo v Česku ročně vykázáno průměrně 1094 výkonů 25501 a 2584 výkonů 25503 (obr. 1).

Největší podíl na celkovém vykazování výkonu 25501 mělo Centrum pro závislé na tabáku Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (průměrně 35,5 %) (obr. 2).

Tab. 1 ukazuje počet výkonů 25501 vykazovaných v jednotlivých krajích vztaheno na 100 000 obyvatel a obr. 3 průměrný počet výkonů podle krajů.

DISKUSE

Podle každoročních průzkumů Státního zdravotního ústavu bylo těm kuřákům, kteří v roce 2022 navštívili nějaké zdravotnické zařízení, doporučeno přestat kouřit jen ve 31 %, léčba jim byla nabídnuta pouze v 5 %. Přitom téměř třetina (27 %) se v tomto roce pokusila přestat (2). V kontrastu s tím vidíme, že intenzivní léčbu závislosti na tabáku podstupuje ročně cca 0,5 % ze dvou miliónů kuřáků (výkon 25501 je vykazován cca 1000× ročně). Následné kontroly (25503) jsou vykazovány zhruba ve dvojnásobném počtu, tedy celkem absolvují tito pacienti kolem 3 návštěv, kromě vstupní jen 2 kontrolní. Pokles v letech 2020 a 2021 odpovídá pandemii COVID-19.

Dostupnost léčby F17 je bohužel stále omezená, z více než 40 center pro závislé na tabáku je jen 1 pracoviště plnou pracovní dobou k dispozici pouze kuřákům, na léčbě v celé zemi má tak toto jediné pracoviště zhruba třetinový podíl.

Aktuální seznam s kontakty na tato centra i další možnosti léčby a podpory odvykání je na webu Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku (14). Do center se je možné objednat s doporučením od lékaře nebo i bez něj, naše zkušenosti ale ukazují, že dostane-li pacient od svého ošetřujícího lékaře žádanku s doporučením do centra, zvyšuje se šance, že se k léčbě skutečně objedná.

Česká lékařská komora ve spolupráci se SLZT pořádá nejméně 2× ročně celodenní kurzy léčby závislosti na tabáku a na portálu vzdělávání ČLK (www.vzdelavanilekaru.cz) je e-learning na toto téma. Farmakoterapie závislosti na tabáku bohužel není hrazená, ale zdravotní pojišťovny různou měrou alespoň zpětně přispívají z fondů prevence – kromě úctenek z lékárny požadují potvrzení o absolvování psychobehaviorální intervence. Léčba závislosti na tabáku je relativně jednoduchá, bez potřeby drahých přístrojů, navíc je to nákladově velmi efektivní intervence (1,15).

ZÁVĚR

Nabídka intenzivní léčby závislosti na tabáku by měla být samozřejmou součástí péče o pacienty, kterým se nedaří přestat kouřit. Kuřáků je v Česku zhruba 2× víc než diabetiků, dva milióny versus milion – a porovnejme dostupnost léčby. Půl promile léčených, z nichž bude úspěšných necelá třetina, dobrou vizitkou není. Stále tak trvá diskrepance mezi tak velkým dopadem kouření na morbiditu a mortalitu a tak malou pozorností, jakou mu i přes zlepšující se situaci jako lékaři věnujeme.

Poděkování

Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti Health Sciences: Public Health, Hygiene and Epidemiology, Occupational Medicine.

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Literatura

1. WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: protect people from tobacco smoke. *WHO*, 2023. Dostupné na: www.who.int/publications/i/item/9789240077164
2. **Csémy L, Dvořáková Z, Fialová A a kol.** Národní výzkum užívání tabáku a alkoholu v České republice 2022 (NAUTA). SZÚ, Praha, 2023.
3. **Peto R, Lopez AD, Hongchao P et al.** Mortality from smoking in developed countries 1950–2020. *CTSU*, 2015. Dostupné na: <https://gas.ctsu.ox.ac.uk/tobacco>
4. **GBD 2015 Tobacco Collaborators.** Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017; 389: 1885–1906.
5. **American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5). *APA*, 2023.
6. **Lessov-Schlaggar CN, Pergadia ML, Khroyan TV, Swan GE.** Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 178–195.
7. **Fagerström K.** Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res* 2012; 14: 75–78.
8. **Zvolská K, Štěpánková L, Pánková A, Králíková E.** Minnesotská škála tabákových abstinčních příznaků, revize 2020, validizované české znění. *Čas Lék Čes* 2023; 162: 104–105.
9. **West R, Hajek P, Stead L, Stapleton J.** Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction* 2005; 100: 299–303.
10. **Fiore MC, Jaén CR, Baker TB et al.** Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical Practice Guideline. *US Department of Health and Human Services*, Rockville, 2008.
11. **Králíková E, Aschermann M, Dvořák V a kol.** Léčba závislosti na tabáku. Klinický doporučený postup. *ÚZIS ČR*, 2022.
12. **Šťastný B, Králíková E, Seifert B a kol.** Léčba závislosti na tabáku v ordinaci všeobecného praktického lékaře. Doporučené diagnostické a léčebné postupy pro všeobecné praktické lékaře. *SVL ČLS JEP, Praha*, 2022.
13. **Králíková E, Zvolská K, Štěpánková L a kol.** Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Čas Lék Čes* 2022; 161: 33–43.
14. **Kde hledat pomoc. Společnost pro léčbu závislosti na tabáku**, 2024. Dostupné na: www.slzt.cz/centra/centra-pro-zavisle-na-tabaku#more-informations
15. **Thomas KH, Dalili MN, López-López JA et al.** Smoking cessation medicines and e-cigarettes: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2021; 25: 1–224.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Kamila Zvolská, Ph.D.

MUDr. Kamila Zvolská, Ph.D.
Centrum pro závislé na tabáku,
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
Karlovo náměstí 32, 128 00 Praha 2
e-mail: kamila.zvolaska@vfn.cz

30 let Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku (SLZT)

Eva Králíková^{1,2}, Alexandra Pánková^{1,2}, Lenka Štěpánková¹, Kamila Zvolská¹, Kateřina Křenková³

¹Centrum pro závislé na tabáku, 3. interní klinika – kliniky endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

²Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN v Praze

³Oddělení řízení kvality zdravotní péče ÚVN-VoFN Praha

Čas. Lék. čes. 2024; 163: 49–52

SOUHRN

Historie a hlavní aktivity Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku (SLZT) za 30 let její činnosti jsou zaměřeny na pre/postgraduální edukaci lékařů, sester i farmaceutů, podílela se na několika publikacích, nejprve na doporučení pro odvykání kouření, později v letech 2005, 2015 a 2022 na doporučených postupech pro léčbu závislosti na tabáku, pomohla prosadit zdravotní výkony léčby závislosti na tabáku a alespoň minimální příspěvky zdravotních pojišťoven na léky závislosti na tabáku, byla u zrodu telefonní linky pro odvykání kouření. Publikovala a šíří desítky letáků pro pacienty se zaměřením na různé klinické oblasti dopadů kouření, lobbuje za lepší legislativu v oblasti kontroly tabáku, angažuje se v mezinárodním projektu „nekuřáckých nemocnic“ (GNTH – *The Global Network for Tobacco Free Healthcare Services*). Každoročně uděluje Cenu SLZT za šíření léčby závislosti na tabáku v daném oboru. Spolupracuje s ostatními klinicky zaměřenými odbornými společnostmi i Pracovní skupinou pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku při České lékařské společnosti JEP.

KLÍČOVÁ SLOVA

Společnost pro léčbu závislosti na tabáku (SLZT), lékaři, sestry, farmaceuti, edukace

SUMMARY

Králíková E et al. 30 years of the Czech Society for the Treatment of Tobacco Dependence

History and main activities of the Society for the Treatment of Tobacco Dependence (SLZT) over its 30 years of activity are aimed at pre/postgraduate education of physicians, nurses and pharmacists, it has been involved in the publication of first smoking cessation recommendations, then in 2005, 2015 and 2022 guidelines for treatment of tobacco dependence, has supported payment codes for medical interventions for tobacco dependence treatment and at least minimal contributions from health insurance companies for tobacco dependence medications, and was at the birth of the smoking cessation helpline. SLZT has published and disseminated dozens of patient leaflets focusing on different clinical areas of the impact of smoking, lobbied for better tobacco control legislation, and is involved in the international smoke-free hospitals project (GNTH – *The Global Network for Tobacco Free Healthcare Services*). It annually awards the SLZT Prize for the dissemination of tobacco dependence treatment in the field. It collaborates with other clinically oriented professional societies as well as the Working Group on Prevention and Treatment of Tobacco Dependence of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně.

KEYWORDS

Society for Treatment of Tobacco Dependence, physicians, nurses, pharmacists, education

ZAČÁTKY

Společnost byla registrována jako jedno z prvních občanských sdružení 20. 4. 1993 pod poněkud krkolomným názvem Česká komise EMASH (*European Medical Association Smoking or Health*). EMASH byla založena roku 1986 jako neoficiální přátelské sdružení lékařů z různých zemí, kteří si uvědomili potřebu angažovat se v pomoci kuřákům. Jménem EMASH byla publikována první evropská doporučení léčby, tehdy ovšem jen odvykání kouření (1), o léčbě se ještě nemluvalo. Ke změně pomohl fakt, že se začátkem 80. let na našem trhu objevila první medikamentózní pomoc: nikotinové žvýkačky a brzy i náplasti.

Přejmenována na Společnost pro léčbu závislosti na tabáku (SZLT) (stále občanské sdružení) byla roku 2006, rokem 2016 se stala zapsaným spolkem. V době, kdy jsme volili současný název, jsme se inspirovali mezinárodní společností registrovanou v USA: *Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence* (ATTUD), která v roce 2023 také oslavila kulaté výročí – 20 let své existence. Na rozdíl od SLZT zná i přesný čas registrace: 9. 12. 2003 v 15 hodin 23 minut a 28 vteřin ve státě Massachusetts (20).

SPOLUPRÁCE S ODBORNÝMI SPOLEČNOSTMI

SLZT spolupracuje s klinicky zaměřenými odbornými společnostmi na doporučených postupech pro léčbu závislosti na tabáku, ale i na jejich implementaci do příslušných doporučených postupů různých společností. V roce 2017 byl publikován přehled, jakou pozornost kouření jednotlivé obory věnují (2).

S Pracovní skupinou pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku při ČLS JEP, která vznikla v roce 2000, propojuje SLZT různé lékařské odbornosti v zájmu o vliv užívání tabáku a společně každoročně organizují podzimní konferenci Tabák a zdraví, v roce 2023 již 24. ročník, a jarní konferenci Léčba závislosti na tabáku.

Zástupci SLZT jsou členy Mezirezortní pracovní skupiny k problematice komplexní ochrany před škodami působenými tabákem MZ ČR (MPS KOTA) či Pracovní skupiny pro včasný záchyt karcinomu plic, spolupracují s Národním zdravotnickým informačním portálem (NZIP).

EDUKACE LÉKAŘŮ, SESTER A FARMACEUTŮ

Pokusy o pregraduální výuku léčby závislosti na tabáku včetně praktických nácviků komunikace s kuřáky zatím příliš úspěšné nebyly, ačkoli byly kontaktovány všechny lékařské fakulty (původně 7, nyní 8) i některé střední zdravotnické školy. Většinou zmiňují jen zdravotní dopady kouření, navíc nejčastěji jen ty dlouho známé. Toto téma je alespoň částečně probíráno na 1. lékařské fakultě UK v rámci 2 vyučovacích hodin ve vnitřním lékařství a 5 hodin v rámci hygieny a epidemiologie. Nejpresnější obrázek podává zastoupení tématu ve zkušebních otázkách základních klinických oborů – většinou se rovná nule.

Postgraduální edukace lékařů probíhá příznivěji, zájem o téma tabáku je jak na konferencích různých odborností, tak v případech celodenních kurzů léčby závislosti na tabáku České lékařské komory. Ve spolupráci se SLZT prošlo od roku 2007 těmito 39 jedno- či dvoudenními kurzy 648 lékařů. SLZT spolupracuje i s Pracovní skupinou pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP a 1. lékařskou fakultou UK.

Sesterská sekce pořádá postgraduální semináře a i online kurzy také od roku 2007, dosud bylo vyškoleni několik tisíc sester. Od roku 2012 spolupracuje s Mezinárodní společností sester v onkologické péči (ISNCC, www.isncc.org). V rámci projektu „Bridging Cancer Care“ vedla dva celodenní workshopy o roli sester v kontrole tabáku, jeden z nich při 17. mezinárodní konferenci o ošetřovatelství v onkologii (17th International Conference on Cancer Nursing), která se konala v roce 2012 v pražském hotelu Hilton. Účastnice měly možnost požádat o minigranty na školení svých kolegyní na svých pracovištích po celé republice. Následovaly další workshopy včetně prekonferenčních se *Society for Research on Nicotine and Tobacco*. Sesterská sekce SLZT se také účastní preventivních osvětových akcí jako jsou Dny zdraví, Mezinárodní nekuřácké dny, Dny bez tabáku, kde se předávají zkušenosti v prevenci a odvykání kouření, podporují a motivují kuřáky, aby přestali kouřit, měří oxid uhelnatý (CO) ve výdechu a distribuuji informační letáky. V roce 2010 byl publikován pracovní postup pro sestry o užívání tabáku (schválen i prezidiem České asociace sester), v roce 2021 vyšlo již 5. vydání (ke stažení na webu SLZT).

Pravidelné kurzy pořádá i Česká lékárnická komora pro farmaceuty: Kurz zahrnuje online webinář, následuje dvou-denní prezenční kurz a pak jeden den praxe v nejbližším centru pro závislé na tabáku, což lze především využít k navázání spolupráce. Kurz pod záštitou SLZT absolvovalo do listopadu 2023 celkem 363 lékárníků a výsledkem je 219 lékáren poskytujících poradenství v léčbě závislosti na tabáku.

Ve spolupráci se SLZT měla Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze od svého začátku v sylabu předmět Závislost na tabáku, který dnes již vyučuje sama, a tak si přejme, aby se adiktologické služby staly nekuřáckými – tzn. aby měly nekuřácký personál a standardně nabízely i léčbu závislosti na tabáku. Zatím je jich z několika stovek 6 a pražský Apolinář je prvním uzavřeným nekuřáckým detoxikačním oddělením, které tuto léčbu nabízí včetně hrazené náhradní terapie nikotinem.

DOPORUČENÉ POSTUPY LÉČBY ZÁVISLOSTI NA TABÁKU

Tato oblast je klíčovou pro činnost SLZT. V 90. letech 20. století to byly publikace o odvykání kouření (3), od roku 2005 jsou to doporučené postupy léčby závislosti na tabáku

(2005, 2015, 2022), na nichž se podílejí další odborné společnosti s klinickým zaměřením (4–7). Zatím nekomplexnější je Klinický doporučený postup léčby závislosti na tabáku podle metodiky GRADE z roku 2022 (8), mezi jehož autory jsou zástupci 11 odborných společností. Na webových stránkách projektu je kromě kompletního znění na 124 stranách se 448 citacemi i krátká verze a také informace pro pacienty.

HRAZENÍ LÉČBY ZÁVISLOSTI NA TABÁKU

V roce 2006 se podařilo dojednat v Sazebníku zdravotních výkonů společně s Českou pneumologickou a ftizeologickou společností ČLS JEP, jíž tyto výkony náleží, 2 pro tuto léčbu:

- 25501 – vstupní intervence, 1/rok, 3/život (60 minut) (9)
- 25503 – kontrolní návštěva 8/rok (30 minut) (10)

Oba tyto výkony mohou nasmlouvat vyškolení lékaři s potvrzením o kurzu „Léčba závislosti na tabáku“ ČLK oborů 205 – pneumologie a ftizeologie, 101 – všeobecné lékařství, 002 – praktické lékařství pro děti a dorost, 001 – všeobecné praktické lékařství, 308 – návykové nemoci, 107 – kardiologie, 301 – dětské lékařství, 603 – gynekologie a porodnictví, 305 – psychiatrie.

Od roku 2022, kdy byl zahájen program včasného záchytu karcinomu plic, existuje i výkon intervence, který je možné vykazovat jen s výkony tohoto screeningu:

- 25504 – rozšířená (i když *de facto* krátká) intervence v léčbě závislosti na tabáku 4/život (10 minut) je možná pouze v rámci programu včasného záchytu karcinomu plic pro odbornosti 205 a 101 (11).

Vykazování vstupní intervence tak *de facto* ukazuje na počet intenzivně léčených kuřáků – toto číslo osciluje po celou dobu kolem 1000 pacientů/rok, to je zhruba půl promile ze dvou milionů Čechů s diagnózou F17, tedy závislosti na tabáku. Podle stejných zdrojů se těmto pacientům dostává průměrně jen necelých dvou kontrolních návštěv.

INTERVENCE U HOSPITALIZOVANÝCH PACIENTŮ

Uvedené výkony se bohužel týkají jen ambulantní péče, nelze je vykazovat u hospitalizovaných pacientů. Přitom alespoň krátká intervence by měla být součástí každého kontaktu s kuřákem (12). Je prokázáno, že kuřáci jsou hospitalizováni častěji ve srovnání s nekuřáky (13), a hospitalizace může být tedy vnímána jako příležitost k zanechání kouření (13, 14). Častou bariérou je nedostatečné vnímání důležitosti intervencí u kuřáků mezi zdravotníky, dále absence hrazené medikace k potlačení abstinčních příznaků, nedostatek motivace, znalostí a času personálu k intervencím, a klíčovým se jeví i kuřácký status personálu.

V rámci lůžkových oddělení 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze byly zavedeny krátké intervence u všech hospitalizovaných pacientů, kteří jsou tuto intervencí schopni podstoupit. Za 22 týdnů v průběhu ledna až října 2022 bylo z celkového počtu 1509 hospitalizovaných identifikováno 360 kuřáků (dle údaje o kouření v anamnéze), z nichž pouze 181 (tj. 50,27 %) byla provedena intervence, patrně v důsledku kolize s časem jiných vyšetření – intervenovali pracovníci Centra pro závislé na tabáku VFN v Praze, nikoliv personál lůžkového oddělení. Během krátké intervence měli kuřáci možnost vyjádřit souhlas s navazující telefonickou

kontrolou (souhlasilo 135), telefonicky se povedlo kontaktovat 106 z nich. Kromě bariér zmíněných výše byla zjištěna různá míra spolupráce na jednotlivých odděleních, zřejmě v důsledku kuřáckého statusu personálu.

Dobrým příkladem může být Ústřední vojenská nemocnice Praha, kde standardně intervenují sestry daného oddělení. Sestra nebo lékař si může vyžádat intenzivní intervenci z místního Centra pro závislé na tabáku ÚVN Praha a pacientům hrazena náhradní terapie nikotinem. Je tu také zatím jediné české nekuřácké uzavřené psychiatrické oddělení.

CENTRA PRO ZÁVISLÉ NA TABÁKU

SLZT iniciovala v roce 2005 vznik prvních 9 specializovaných center pro intenzivní léčbu závislosti na tabáku, kde působí nejméně jeden vyškolený lékař a nejméně jedna vyškolená sestra, výbavou je monitor CO ve výdechu. Vzorem bylo *Nicotine Dependence Center* při *Mayo Clinic* v americkém Rochesteru.

Těchto center je nyní 41, ale bohužel naprostá většina se kuřákům může věnovat jen několik hodin týdně. Proto SLZT stále prosazuje větší personální i časovou dotaci léčby nemocí, která má 50% letalitu a je příčinou nejméně šestiny všech úmrtí v zemi.

HRAZENÍ LÉKŮ ZÁVISLOSTI NA TABÁKU

Ačkoli v rozvinutých zemích je hrazení této medikace standardem, v Česku tomu tak zatím není. Hrazen není žádný z prokazatelně účinných léků (náhradní terapie nikotinem, bupropion, vareniklin, cytisin), pouze většina zdravotních pojišťoven poskytuje s různými omezeními zpětně malý příspěvek z fondu prevence.

LOBBOVÁNÍ ZA LEGISLATIVU KONTROLY TABÁKU

Na mezinárodní škále hodnocení kontroly tabáku v jednotlivých zemích, která zohledňuje cenu cigaret, nekuřácké veřejné prostory, veřejné výdaje na informování o nebezpečí tabáku, zákaz reklamy, zdravotní varování a dostupnost léčby, mělo Česko v roce 2005 38 bodů z možných 100. Od té doby se sice počet bodů zvedl (49 v roce 2021), přesto naše země zůstává ve spodní polovině tabulky, a naopak je v čele zemí, kde má velký vliv tabákový průmysl (15, 16).

Prosazování nekuřáckých veřejných prostor trvalo prakticky 30 let (zákon č. 65/2017 Sb.) (17). Předtím se v televizních debatách diskutovalo o tom, zda kouření skutečně škodí zdraví (většinou odborník kontra politik-kuřák) a zda skutečně tolik škodí i pasivní kouření v uzavřeném prostoru. Toto období je za námi, další vlnou byly/jsou debaty ohledně nákladů na kouření typu „kdyby lidé přestali kouřit, stát by tratil na nevybrané dani“. I tento mýtus podporovaný tabákovým průmyslem je pomalu vyvrácen. Vliv na pochopení rizikovitosti dalších tabákových/nikotinových produktů mají i sociální média a veřejnost je tak matena. Tabákový průmysl je stále považován za partnera k diskusi.

Ani zákaz reklamy stále není úplný: Je povolena v místě prodeje a místa prodeje nejsou nijak omezena. Cigarety by se měly prodávat jen v obchodě s licencí, tedy v trafice, a i tam také bez reklamy či vystavování. Rovněž jednotné balení stále nemáme, ačkoli by je mohla snadno vyřešit vyhláška Ministerstva zemědělství ČR (18).

LETÁKY PRO PACIENTY

Za léta praxe se opakovaně setkáváme s překvapením nad širokým dopadem kouření v rámci všech klinických oborů medicíny i celého těla. Proto SLZT připravila řadu krátkých letáků i brožur. Jedná se například o několikastránkové brožury jako „Moje cesta k nekuřáctví“ (pro pacienty Centra pro závislé na tabáku VFN v Praze podle *Mayo Clinic*), „Sekněte s cigaretami, než cigarety seknou s vámi“ nebo „Nekuřáctví – základní podmínka zdravých plic“.

Krátké letáky nesou názvy:

- „Jak se vyhnout pokušení a nekouřit“
- „Kouření, nikotin, vapování – základní pojmy“
- „Pasivní kouření“,
- „Kouření a jiné závislosti“
- „Kouření a hormonální antikoncepce“
- „Kouření a těhotenství“
- „Kouříte a čeká vás operace?“
- „Kouření na vozíku“
- „Kouření a kila“
- „Kouření a cukrovka“
- „Kouření a onkologie“
- „Kouření a roztroušená skleróza“
- „Kouření a endokrinní orbitopatie“
- „Kouření a onemocnění zubů a dutiny ústní“
- „Kouření a kardiovaskulární onemocnění“
- „Kouření a zažívací trakt“
- „Kouření a urologie“
- „Kouření a revmatologie“
- „Kouření a duševní zdraví“
- „Kouření a stres“
- „Nemoc – šance přestat kouřit“
- „Kouříte? Letáček pro pacienty VFN“
- „Měření CO a jeho význam“

NEKUŘÁCKÉ NEMOCNICE

V roce 2010 zavedla Všeobecná fakultní nemocnice v Praze jako první nemocnice v Česku systematický program pro kontrolu tabáku, v roce 2017 byla založena a rozšiřuje se česká pobočka mezinárodní sítě „nekuřáckých nemocnic“ GNTH (*Global Network of Tobacco Free Healthcare Services*), jež se snaží zavést systematický přístup spočívající v poskytování dostatečných informací o užívání tabáku pro pacienty, v edukaci zdravotního personálu a v přístupu k léčbě této závislosti ve zdravotních zařízeních.

V projektu nyní participuje 11 nemocnic. Probíhá každoroční sebehodnocení podle několika desítek bodů, jakési osnovy toho, co by mělo být v nemocnicích zavedeno. Příkladem může být Ústřední vojenská nemocnice Praha, která plánuje v příštím roce žádat mezinárodní společenství o zlaté členství, tj. o nejvyšší úroveň členství (19).

O celém projektu blíže téma „Nekuřácké nemocnice“ na webu SLZT.

TELEFONNÍ LINKA PRO ODVYKÁNÍ KOUŘENÍ

SLZT byla v roce 2005 spolu s Českou koalicí proti tabáku u založení telefonní Linky pro odvykání kouření. Tehdy fungovala za poloviční tarif a konzultanty byli dobrovolníci – většinou studenti medicíny školení v Centru pro závislé na tabáku VFN v Praze, které jim také poskytovalo konzultační zázemí. Od roku 2016 tuto službu poskytuje Česká koalice

proti tabáku, nyní jako bezplatnou Národní linku pro odvykání, s placenými konzultanty, většinou adiktology, na čísle 800 350 000.

CENA SLZT

Ve snaze podpořit a ocenit šíření vědomostí o souvislostech a léčbě uděluje SLZT od roku 2020 každoročně Cenu SLZT za propagaci léčby závislosti na tabáku v daném oboru. První byla udělena Ivaně Bobovské (ošetřovatelství) a MUDr. Petru Popovovi (adiktologie), v roce 2021 byla laureátkou Andrea Šrámková (ošetřovatelství), v roce 2022 MDDr. Markéta Janovská (stomatologie) a v roce 2023 PharmDr. Jan Hartinger (farmakologie).

ZÁVĚR

Za dobu své existence má SLZT za sebou řadu aktivit, ale abychom se v přístupu k léčbě závislosti na tabáku přiblížili standardům rozvinutých zemí, čeká nás ještě hodně práce. A to nejen pokud se týká přístupu k léčbě závislosti na tabáku, ale i ke kontrole tabáku obecně. Tomu odpovídá zhruba znásobná prevalence kouření v Česku oproti například Spojenému Království, USA, Kanadě, Novému Zélandu či Austrálii a s tím spojená zbytečná vyšší morbidita i předčasná mortalita. Přejme si tedy větší zájem lékařů, sester, farmaceutů i nelékařských profesí jako adiktologů a dalších.

Literatura

1. Kunze U, Schmeiser-Rieder A, Schoberberger R. European Medical Association Smoking or Health (EMASH) – Konsensuspapier Rauchertherapie: Richtlinien für Ärzte. *Soz Präventivmed* 1998; 43: 167–172.
2. Zvolská K, Fraser K, Zvolský M, Králíková E. Treatment of tobacco dependence, a critical gap in Czech clinical practice guidelines. *Cent Eur J Public Health* 2017; 25: 141–144.
3. Králíková E, Kozák JT. Odvykání kouření v denní praxi lékaře. *Maxdorf*, Praha, 1997.
4. Králíková E, Býma S, Cífková R a kol. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Čas Lék Čes* 2005; 144: 327–333.
5. Králíková E, Češka R, Pánková A a kol. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Vnitř Lék* 2015; 61 (Suppl. 1): 3–15.
6. Králíková E, Zvolská K, Štěpánková L a kol. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Čas Lék Čes* 2022; 161: 33–43.
7. Šťastný B, Králíková E, Seifert B a kol. Léčba závislosti na tabáku v ordinaci všeobecného praktického lékaře. Doporučené diagnostické a léčebné postupy pro všeobecné praktické lékaře. *Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP*, Praha, 2022.
8. Králíková E, Aschermann M, Dvořák V a kol. Léčba závislosti na tabáku. *Národní portál klinických doporučených postupů, ÚZIS*, 2022.
9. Seznam zdravotních výkonů. Specializovaná intervence léčby závislosti na tabáku – vstupní. *ÚZIS*, 2016. Dostupné na: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/25501>
10. Seznam zdravotních výkonů. Specializovaná intervence léčby závislosti na tabáku. *ÚZIS*, 2016. Dostupné na: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/25503>
11. Seznam zdravotních výkonů. Rozšířená intervence léčby závislosti na tabáku. *ÚZIS*, 2016. Dostupné na: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/25504>
12. Rigotti NA, Schnitzer K, Davis EM et al. Comparative effectiveness of post-discharge strategies for hospitalized smokers: Study protocol for the Helping HAND 4 randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 336.
13. Baltaci D, Aydin LY, Alasan F et al. Evaluation of smoking cessation practice by physicians for hospitalized patients in a tertiary hospital. *J Pak Med Assoc* 2016; 66: 1547–1553.
14. Davies S, Burton CR, Williams L et al. Brief smoking cessation in acute Welsh hospitals: a realist approach. *Health Promot Int* 2020; 35: 244–254.
15. Joossens L, Raw M. Progress in tobacco control in 30 European countries, 2005 to 2007. *Tobacco Control Scale, 2007* Dostupné na: www.tobaccocontrol-scale.org/TCS2005-2007.pdf
16. Joossens L, Olefir L, Feliu A et al. The Tobacco Control Scale 2021 in Europe. *Tobacco Control Scale, 2022*. Dostupné na: www.tobaccocontrol-scale.org/wp-content/uploads/2022/12/TCS-Report-2021-Interactive-V4.pdf
17. Zákon č. 65/2017 Sb., o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek, v platném znění.
18. Vyhláška č. 261/2016 Sb., o tabákových výrobcích, v platném znění.
19. ÚVN – nekuřácká nemocnice. ÚVN, 2024. Dostupné na: www.uvn.cz/cs/nekuřacka-nemocnice
20. Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence. *ATTUD*, 2024. Dostupné na: www.attud.org

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Eva Králíková, CSc.

Centrum pro závislé na tabáku,
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
Karlovo náměstí 32, 128 00 Praha 2
Tel.: 224 966 603
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

Geografie zdraví – průzkum prostorových nerovností ve zdraví v Česku

Dana Hübelová¹, Lenka Janošíková², Alice Kozumplíková¹, Beatrice-Elena Chromková Manea¹

¹Ústav sociálních studií FRRMS Mendelovy univerzity v Brně

²Ústav regionálního rozvoje FRRMS Mendelovy univerzity v Brně

Čas. Lék. čes. 2024; 163: 53–64

SOUHRN

Nerovnosti ve zdraví vznikají působením množství faktorů, což vyžaduje komplexní hodnocení. Holistický přístup využívá víceúrovňový systém kategorií, včetně individuálního subjektivního vnímání zdraví spojeného s kvalitou života. Cílem výzkumu je vyhodnotit prostorové diference oblastí populačního zdraví v Česku. V jednotlivých okresech (77 regionů) jsou analyzované 3 oblasti: A – determinanty nerovností ve zdraví (36 ukazatelů), B – zdravotní stav (24 ukazatelů) a C – subjektivní kvalita života (40 ukazatelů). Data jsou vyhodnocena metodou váženého součtu (WSA), výsledkem je index, který nabývá hodnoty od 0 do 1; čím vyšší hodnota, tím příznivější situace. Kartogramy jsou zpracované metodou lokální prostorové autokorelace (LISA).

Index determinant nerovností ve zdraví se v čase (srovnání roku 2001 a 2021) zlepšil v 65 okresech, zatímco index zdravotního stavu se zlepšil jen ve 21 okresech. Nejvyššího indexu determinant nerovností ve zdraví dosahují okresy Brno-město, Praha, České Budějovice, Praha-východ, Praha-západ, v indexu zdravotního stavu se přidávají Hradec Králové a Jihlava. Subjektivní kvalita života koresponduje s determinanty nerovností ve zdraví a zdravotním stavem pouze částečně. Při posuzování prostorových nerovností ve zdraví je nutné respektovat specifika Česka v kontextu vnitřní a vnější periferie, ale i periferie venkovské a městské.

KLÍČOVÁ SLOVA

determinanty nerovností ve zdraví, zdravotní stav, subjektivní kvalita života, kompozitní indikátor

SUMMARY

Hübelová D. Health geography – territorial differentiation of health inequalities in the Czech Republic

Health inequalities are caused by a multitude of factors that require a comprehensive assessment, including individual subjective perceptions of health linked to the quality of life. The paper aims to evaluate the spatial differentiation of health in Czechia. The analysis covers three areas at the district level: a) determinants of health inequalities, b) health status, and c) subjective quality of life. The weight sum approach (WSA) method is used to evaluate the data, resulting in an index that takes values from 0 to 1; the higher the value, the more favourable the situation. The cartograms are processed using the local indicator of spatial association (LISA) method. The index of health inequalities determinants improved between 2001 and 2021 in 65 districts, while the index of health status improved in only 21 districts. The districts with the highest values for the health inequalities index are Brno-City, Prague, České Budějovice, Prague-East, Prague-West, with Hradec Králové and Jihlava joining in the health status index. Subjective quality of life corresponds only partially with the determinants of health inequalities and health status. When evaluating health disparities in health, it is important to consider the specificities of the Czech context, including the inner and outer periphery, as well as the rural and urban periphery.

KEYWORDS

determinants of health inequalities, health status, subjective quality of life, composite indicator

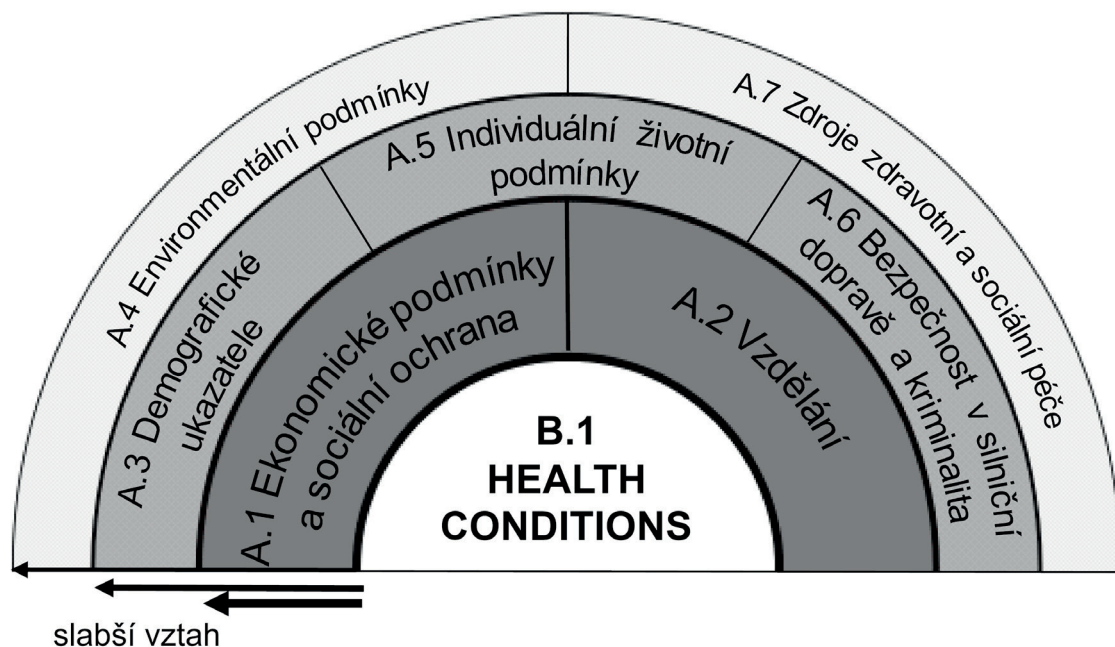
ÚVOD

Pojem zdraví v pozitivním smyslu zdůrazňuje sociální i osobní zdroje a zásoby, stejně jako fyzickou zdatnost a kapacitu. Původní „biologizující“ pohled na zdraví jako složku tělesnou, je v současnosti nahrazen chápáním zdraví jako výslednice vzájemného působení tělesné, duševní a sociální složky. Toto syntetické pojetí je základem pohledu na zdraví jako na potenciál a cíl rozvoje společnosti a regionů (1). Zdraví obyvatelstva je ovlivněno komplexem interakcí individuální a komunitní sociální úrovně a ekonomickými faktory (2). Pomineme-li genetický základ, pak významně větší měrou ovlivňují zdraví socioekonomické faktory, než je tomu u životního prostředí, zdravotnictví a zdravotní péče. Vymezení míry vlivu různých faktorů na zdraví se uvádí v odborné literatuře: životní styl a sociální a ekonomické faktory 50 %, životní prostředí 20 %, zdravotnictví a zdravotní péče 10–15 % a genetický základ 10–15 % (3). Za první komplexní a souhrnné hodnocení zdraví lze považovat kanadskou zprávu o zdraví

z roku 1974 (4). Studie v souvislosti s holistickým pojetím zdraví se objevují také v dalších letech (5–9).

Nerovnosti ve zdraví vycházející z velkého množství determinant. Začínají v podstatě ještě před narozením (10) a jsou formovány vnějšími podmínkami během celého života, tedy podmínkami, ve kterých lidé studují, pracují, žijí a stárnou (11, 12). Tyto nerovnosti jsou vnímány jako neoprávněné rozdíly a jsou považované za důsledek společenské nespravedlnosti (13), která je ovlivňována také politickými rozhodnutími a rozdělováním zdrojů (14). Determinanty nerovností ve zdraví je možné rozdělit do tematických kategorií, které vykazují různou míru vlivu na zdravotní stav obyvatelstva (obr. 1).

V polovině 90. let 20. století byly výzkum a lékařská pozornost v oblasti zdraví téměř výhradně zaměřené na objektivní koncepty zdraví a faktory patologií a abnormalit. Význam subjektivního měření zdraví byl tehdy spíše



Obr. 1 Holistický model kategorií determinant nerovností ve zdraví (9)



Obr. 2 Analyzované kategorie determinant nerovností ve zdraví, ukazatelů zdravotního stavu a kvality života (3)

zanedbáván. Subjektivní zdravotní stav je vnímání vlastního zdraví jednotlivcem, které je nezávislé na objektivním lékařském hodnocení. Toto vnímání významně ovlivňuje celkovou kvalitu života (1). Hodnocení subjektivní kvality života spojené se zdravím (HRQoL) a jeho klíčové faktory byly neustále rozvíjeny s cílem zahrnout aspekty celkové kvality života, které přímo souvisejí s fyzickým nebo psychickým zdravím. Na druhou stranu některé prvky kvality života mohou ovlivnit celkový zdravotní stav populace (15). Lidé, kteří vnímají své zdraví pozitivně, obvykle uvádějí vyšší míru spokojenosti a pohody (vyjádření kvality života). Naopak ti, kteří své zdraví vnímají negativně, mohou pociťovat nižší kvalitu života, i když objektivní lékařské hodnocení nemusí nutně odpovídat tomuto vnímání. Ačkoli zdraví představuje jednu z klíčových složek celkové kvality života, existují také další důležité oblasti, jako jsou zaměstnání, bydlení, vzdělání, společenská a občanská participace a další (16). Vztah mezi subjektivním zdravím a kvalitou života ovlivňují také kulturní a environmentální faktory.

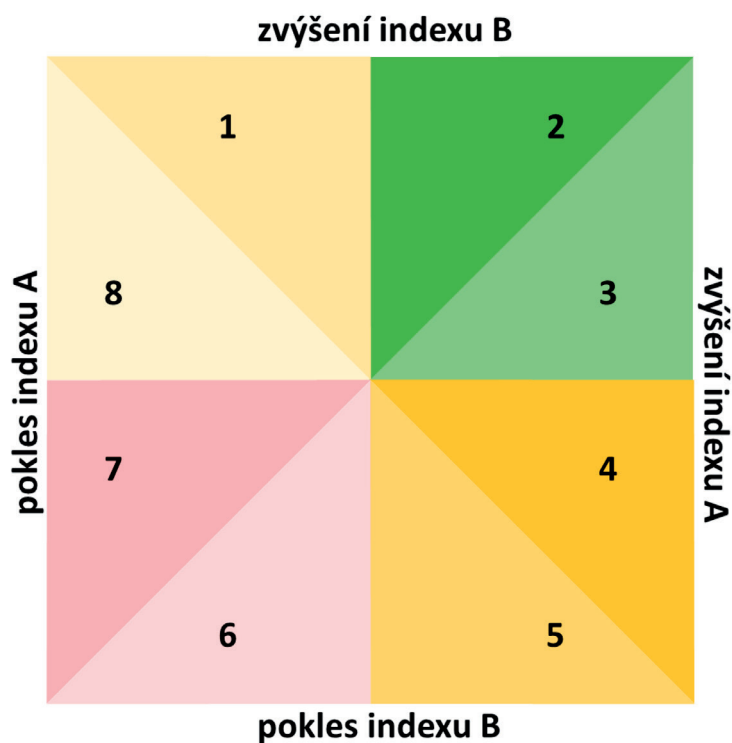
CÍLE VÝZKUMU

Cílem prezentovaného výzkumu je:

- popsat povahu změn v determinantech nerovností ve zdraví a ukazatelích zdravotního stavu ve srovnání hodnot roku 2001 a 2021 v Česku;
- vyhodnotit časoprostorové diferenciace změn determinant nerovností ve zdraví a jejich vztah s ukazateli zdravotního stavu ve srovnání hodnot roku 2001 a 2021 v okresech Česka a posoudit prostorové diferenciace subjektivního hodnocení kvality života v kontextu populačního zdraví v roce 2018;
- interpretovat prostorové vztahy mezi determinanty nerovností ve zdraví a subjektivním hodnocením kvality života a mezi ukazateli zdravotního stavu a subjektivním hodnocením kvality života.

METODIKA

Aby výzkum obsáhl komplexní soubor determinant nerovností ve zdraví, využívá víceúrovňový systém kategorií



sektor	změna indexů	indexy abs. č.	sektor	změna indexů	indexy abs. č.
1	A- B+	A < B	5	A+ B-	A < B
2	A+ B+	A < B	6	A- B-	A < B
3	A+ B+	A > B	7	A- B-	A > B
4	A+ B-	A > B	8	A- B+	A > B

Obr. 3 Diagram změn indexu determinant nerovností ve zdraví a indexu zdravotního stavu

(obr. 2), který je inspirovaný elementárními faktory působícími na zdraví (3). Oblast A (determinanty nerovností ve zdraví) je hodnocena pomocí indexu (kompozitního indikátoru), který je složený ze 7 kategorií označených jako A.1 až A.7 s celkem 36 ukazateli. Oblast B (zdravotní stav) je hodnocena pomocí indexu zdravotního stavu, který obsahuje ukazatele zdravotního stavu označené jako kategorie B s celkem 24 ukazateli. Oblast C (subjektivní hodnocení kvality života) je vyjádřena indexem kvality života, který je složený ze čtyř kategorií označených jako C.1 až C.4 s celkem 40 ukazateli (obr. 2). Jednotlivé ukazatele v kategoriích jsou podrobně popsány v naší nedávné publikaci (9).

Použité indexy (kompozitní indikátory) umožňují snadněji interpretovat rozsáhlou datovou matici. Indexy jsou matematickou kombinací proměnných, které odrážejí více vybraných dimenzí (17). Použita je metoda vícekritériálního hodnocení variant – metoda váženého součtu (WSA – *weighted sum approach*), založená na principu maximalizace

užitku. Vychází z předpokladu linearity a maximalizace všech dílčích funkcí užitku, které jsou získané normalizací původních vstupních dat (podrobněji 18). V prezentovaném výzkumu platí, že čím vyšší je hodnota indexu, tím příznivější je situace v regionu, přičemž hodnota indexu se pohybuje v intervalu od 0 do 1. Výpočty jsou provedené v programu MS Excel. Vizualizace dat v podobě kartogramů je zpracována metodou lokální prostorové autokorelace (LISA – *local indicator of spatial association*). Ta identifikuje shluky s podobnými hodnotami a shluky s rozdílnými hodnotami a určuje výskyt shluků prvků nebo prostorového outlieru.

Pro interpretaci časoprostorových změn slouží modifikovaný demografický model (Webbův diagram), který se používá k vizualizaci změn v populaci v závislosti na přirozeném a migračním přírůstku. Diagram je upravený pro potřeby znázornění změny hodnot indexu determinant nerovností ve zdraví ve spojení se změnou indexu zdravotního stavu v roce 2001 a 2021 v každém z okresů. Je rozdělený na 8 sektorů označených 1–8 a každý ze sektorů znázorňuje jiný vztah a hodnotu změny obou indexů. Pozitivní zvýšení obou indexů je v sektoru 2 a 3, negativní pokles obou indexů je v sektoru 6 a 7. Změna jednoho z indexů v pozitivním, a druhého naopak v negativním je v sektorech 1, 4, 5 a 8 (obr. 3). Výsledná povaha změn indexů podle polohy okresů v diagramu je vizualizovaná v kartogramu.

Regionální rozdíly jsou analyzované na územní úrovni LAU1 (okresy¹), kterých je celkem 76 a hlavní město Praha (administrativní členění ČR) (obr. 4). Sekundární data oblasti A (determinanty nerovností ve zdraví) a B (zdravotní stav) jsou editována z veřejně dostupných databází (Český statistický úřad, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Ministerstvo práce a sociálních věcí ČR a Český hydrometeorologický ústav), a to pro rok 2001² a 2021³. Data oblasti C (subjektivní kvalita života) pocházejí z projektu České panelové šetření domácností. Jedná se o výběrové šetření na základě dvoustupňového stratifikovaného náhodného výběru, v němž byl v letech 2015–2018 opakovaně dotazován náhodně vybraný vzorek domácností žijících na území Česka. Zde v příspěvku prezentujeme data ze čtvrté vlny sběru z roku 2018, které se účastnilo 3188 domácností. Dotazování mělo za cíl zmapovat životní podmínky českých domácností z dlouhodobé perspektivy. Otázky potřebné pro prezentované analýzy se zaměřují na subjektivní hodnocení zdravotního stavu a životního stylu, funkčního a fyzického stavu, duševní pohody a osobního blahobytu.

¹ LAU = *local administrative unit* (místní správní jednotka), podle EU označuje úroveň územní státní správy. Okresy byly zvoleny ve výzkumu záměrně, neboť je to nejnižší územní úroveň, na které je poskytováno rozsáhlé spektrum veřejně dostupných datových zdrojů.

² Z důvodu dostupnosti dat se ukazatele nezaměstnanost, příspěvek na bydlení a příspěvek na dítě, dopravní nehody, registrované trestné činy, podíl lékařů a podíl lůžek ve zdravotnických a sociálních zařízeních vztahují k roku 2003.

³ Z důvodu dostupnosti dat se ukazatele nezaměstnanosti, registrované trestné činy, podíl lékařů a podíl lůžek ve zdravotnických a sociálních zařízeních, naděje dožití, struktura úmrtnosti a léčení diabetici vztahují k roku 2020. Data pro ukazatele znečištění ovzduší se vztahují k roku 2019.



Obr. 4 Administrativní členění Česka (okresy a kraje)

VÝSLEDKY

V první fázi výzkumu jsou hodnocené výsledky indexu determinant nerovností ve zdraví (společně kategorie A.1 až A.7) a indexu zdravotního stavu (kategorie B) ve srovnání dvou let 2001 a 2021 za všechny okresy Česka. Hodnota indexu determinant nerovností ve zdraví se v roce 2021 zlepšila ve srovnání s hodnotou v roce 2001. Zanedbatelně se v roce 2021 oproti roku 2001 zvýšil rozdíl mezi minimální a maximální hodnotou indexu (o 0,006). To dokazuje, že rozdíly mezi okresy s většími a malými nerovnostmi ve zdraví se v čase prakticky nezměnily. V případě indexu zdravotního stavu došlo naopak k negativní přeměně. Hodnoty tohoto indexu v roce 2021 jsou nižší, než je tomu v roce 2001, přestože velmi mírně klesl rozdíl mezi minimem a maximem (o 0,015) (tab. 1).

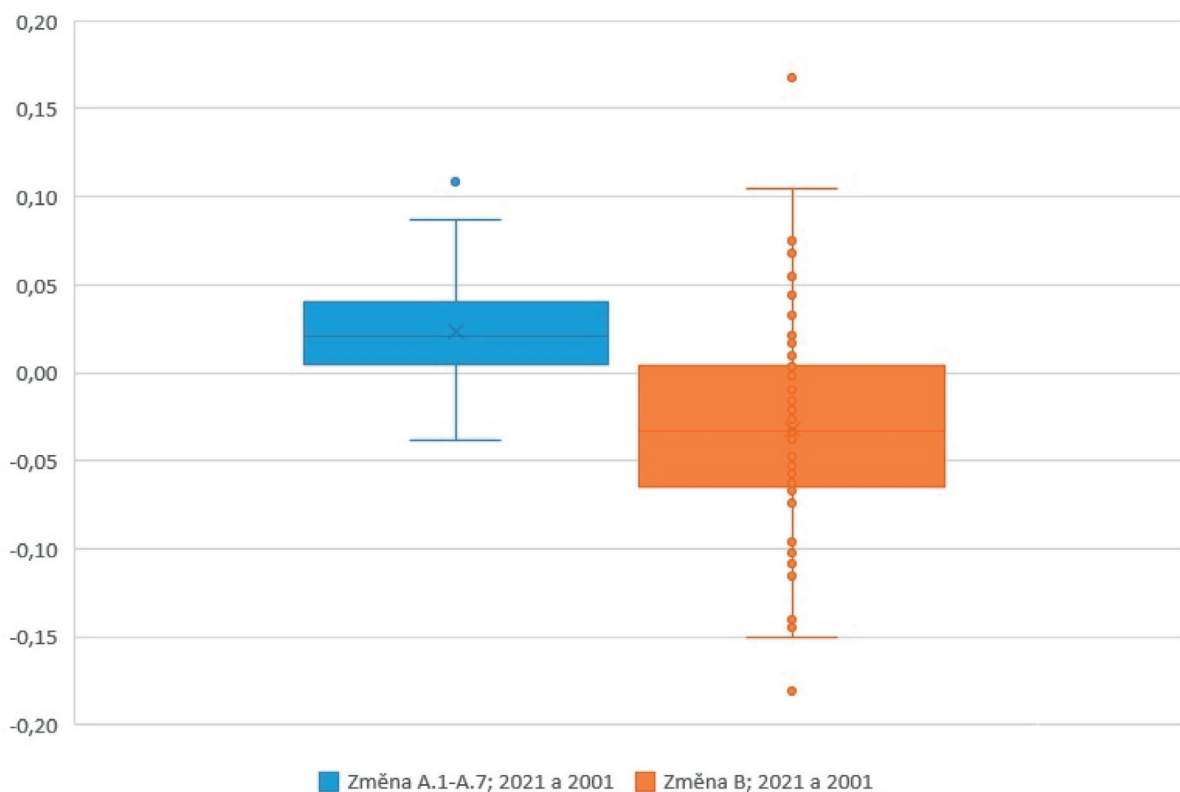
V grafickém srovnání hodnot indexu determinant nerovností ve zdraví z roku 2001 a 2021 je patrné, že se většina okresů nachází ve střední „krabicové“ části diagramu v kladných hodnotách (obr. 5). To dokazuje pozitivní změnu. U indexu zdravotního stavu se naopak většina okresů nachází ve střed-

ní „krabicové“ části v záporných hodnotách, což dokresluje spíše negativní změnu. Stejně tak jsou rozdíly mezi nadprůměrnou a podprůměrnou hodnotou změny indexu výraznější a současně se vyskytuje více odlehlých hodnot (obr. 5).

Ve druhé fázi výzkumu bylo cíleno na hodnocení časoprostorových charakteristik a změn na úrovni jednotlivých okresů Česka. Index determinant nerovností ve zdraví se ve srovnání hodnot roku 2001 a 2021 zlepšil u 65 okresů (84 % z celku 77 okresů) Česka, a to průměrně o 0,031 hodnoty indexu. V obou letech dosahují nejlepších výsledků okresy Brno-město, hlavní město Praha, České Budějovice, Plzeň-město, Praha-východ a Praha-západ. Naopak nejhorší výsledky vykazují okresy Karviná, Most, Tachov, Česká Lípa a Hodonín. Pořadí okresů seřazených podle hodnoty indexu determinant nerovností ve zdraví v roce 2021 je na obr. 6. Celkově se ukazuje zhoršení ve srovnání obou let v případě 12 okresů (16 %), a to průměrně o -0,016 hodnoty indexu. Zhoršení indexu determinant ve zdraví se týká okresů Kroměříž (-0,038), Jeseník (-0,037), Rychnov nad Kněžnou (-0,027), Česká Lípa (-0,019), Semily (-0,017), Most (-0,011), Blansko (-0,010),

Tab. 1 Index determinant nerovností ve zdraví a index zdravotního stavu v okresech Česka – popisná statistika (rok 2001 a 2021)

Parametr	Index determinant nerovností ve zdraví 2021	Index determinant nerovností ve zdraví 2001	Index zdravotního stavu 2021	Index zdravotního stavu 2001
Medián	0,434	0,411	0,598	0,623
Průměr	0,439	0,415	0,586	0,618
Minimum	0,341	0,319	0,318	0,322
Maximum	0,571	0,543	0,782	0,8
Rozdíl (min - max)	0,23	0,224	0,463	0,478



Obr. 5 Změna hodnot indexu determinant nerovností ve zdraví a indexu zdravotního stavu (rok 2001 a 2021)

Pelhřimov (-0,010), Jičín (-0,008), Náchod (-0,002) a Mladá Boleslav (-0,001).

Index zdravotního stavu se ve srovnání hodnot roku 2001 a 2021 zhoršil téměř u tří čtvrtin okresů Česka průměrně o -0,059 hodnoty indexu. Konkrétně se jedná o zhoršení u 56 okresů (73 % z celku 77 okresů). V obou letech dosahují nejlepších výsledků okresy Hradec Králové, Jihlava, hlavní město Praha, Praha-východ a Praha-západ. Naopak nejhorší výsledky vykazují okresy Teplice, Most, Chomutov, Sokolov a Bruntál. Pořadí okresů seřazených podle hodnoty indexu zdravotního stavu v roce 2021 je na *obr. 7*. Ukazuje se zlepšení ve srovnání obou let v případě 21 okresů (27 %), a to průměrně o 0,039 hodnoty indexu. Jedná se o okresy Karlovy Vary (s růstem o 0,105), Plzeň-sever (0,075), Ústí nad Labem (s růstem o 0,068), Praha-východ (0,067), Beroun (0,045), Tachov (0,056), Praha-západ (0,054), Rokycany (0,049), Písek (0,048), Jičín (0,033), Příbram (0,024), Prachatice (0,021), Znojmo (0,018), Jihlava (0,016), Praha (0,011), Most (0,011), Rychnov nad Kněžnou (0,010), Trutnov (0,005), Kolín (0,004), Plzeň-město (0,004) a Rakovník (0,004).

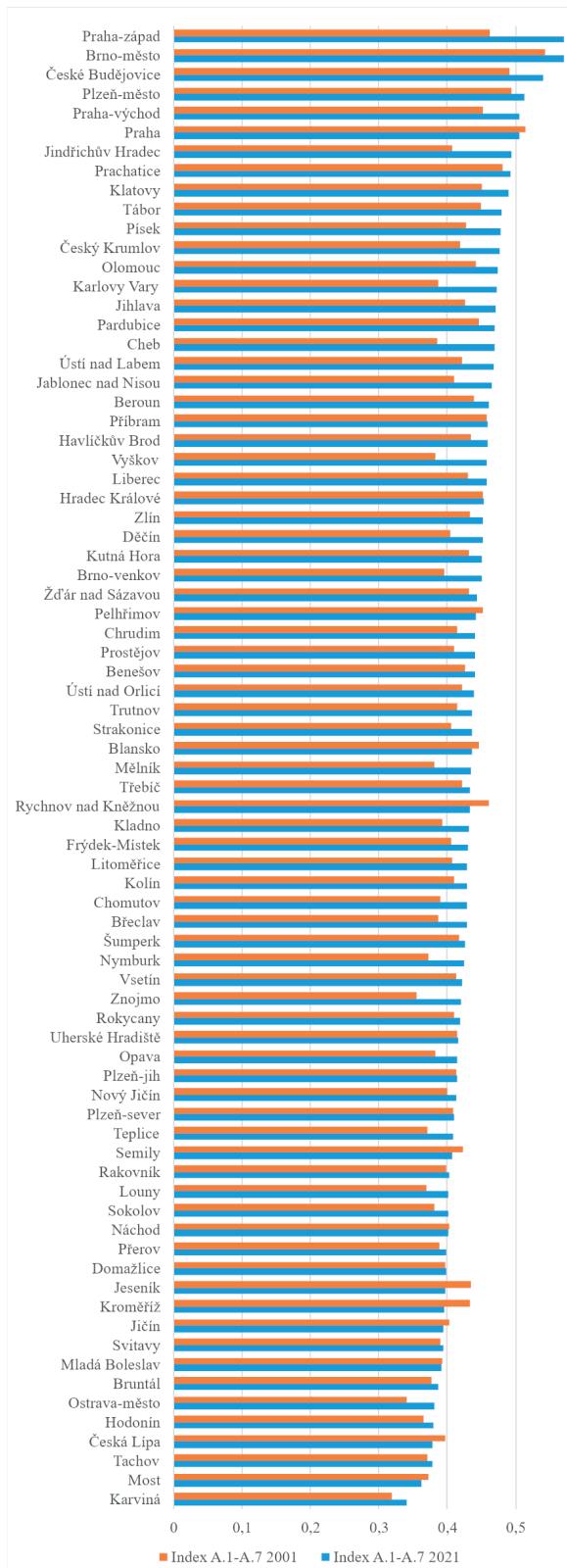
V případě, že jsou komparovány hodnoty změny indexu determinant nerovností ve zdraví s indexem zdravotního stavu v roce 2001 a 2021, ukazuje se, že okresy Česka vytvářejí shluky se specifickými charakteristikami změn obou indexů (*obr. 8*). Shluk s větším podílem okresů se nachází v sektoru 4, pro který je typická kladná hodnota změny indexu determinant nerovností ve zdraví a záporná hodnota změny indexu zdravotního stavu. Absolutní hodnota čísla změny indexu determinant nerovností ve zdraví je vyšší než hodnota zlepšení indexu zdravotního stavu. Další shluk s početně významným seskupením okresů je v sektoru 5. Ten se vyznačuje opět

kladnou změnou hodnoty indexu determinant nerovností ve zdraví a zápornou změnou hodnoty indexu zdravotního stavu, přičemž jeho absolutní hodnota je větší než hodnota zlepšení indexu determinant nerovností ve zdraví. V sektoru 2 a 3 leží okresy, u kterých je zaznamenáno zlepšení indexu determinant nerovností ve zdraví, tak indexu zdravotního stavu. V sektoru 2 jsou okresy, u nichž se více zlepšil index zdravotního stavu, zatímco v sektoru 3 jsou okresy, u kterých se více zlepšil index determinant nerovností ve zdraví. Jednotky okresů najdeme ještě v sektoru 6 a v sektorech 1 a 8. Pro sektor 6 je význačná negativní změna obou indexů, přičemž snížení indexu zdravotního stavu je vyšší. Pro sektor 1 a 8 je typická záporná změna indexu determinant nerovností ve zdraví a kladná změna indexu zdravotního stavu, přičemž absolutní hodnota změny je u indexu determinant v sektoru 1 nižší a v sektoru 8 vyšší než u indexu zdravotního stavu (*obr. 8*).

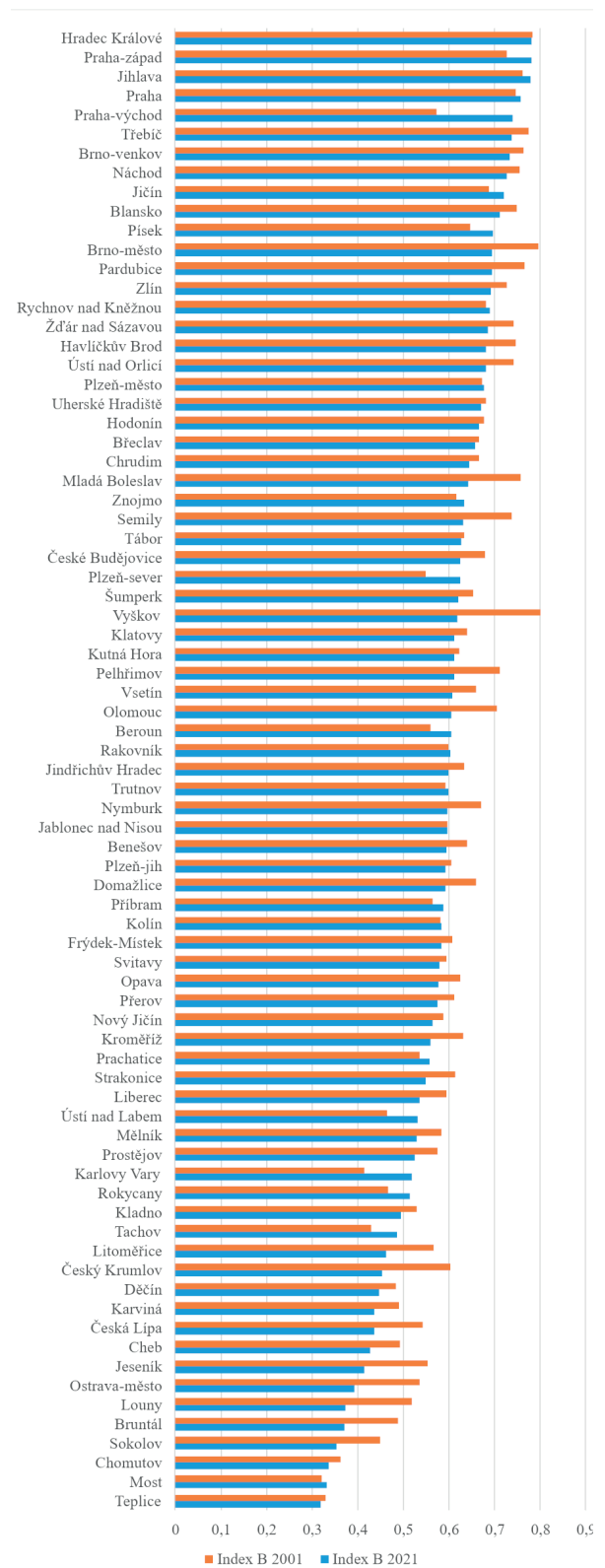
Data prostorové diference změn hodnot obou indexů v okresech Česka ve srovnání dat z roku 2001 a 2021 jsou vyjádřena pomocí kartogramu (*obr. 9*). Přestože okresy nevytvářejí prostorově rozsáhlejší shluky vyznačující se shodnými změnami, lze identifikovat určité regiony s podobnými znaky:

1. Pás okresů od Plzeňského kraje přes Středočeský kraj s hlavním městem Prahou po Královéhradecký kraj (zelené odstíny), v nichž jsou změny hodnoty indexu zdravotního stavu vždy pozitivní, ale s rozdílnou změnou indexu determinant nerovností ve zdraví. Nejlépe si stojí okresy Praha-východ a Praha-západ. K tomuto regionu se přidávají ještě jihovýchodní okresy Jihomoravského kraje.

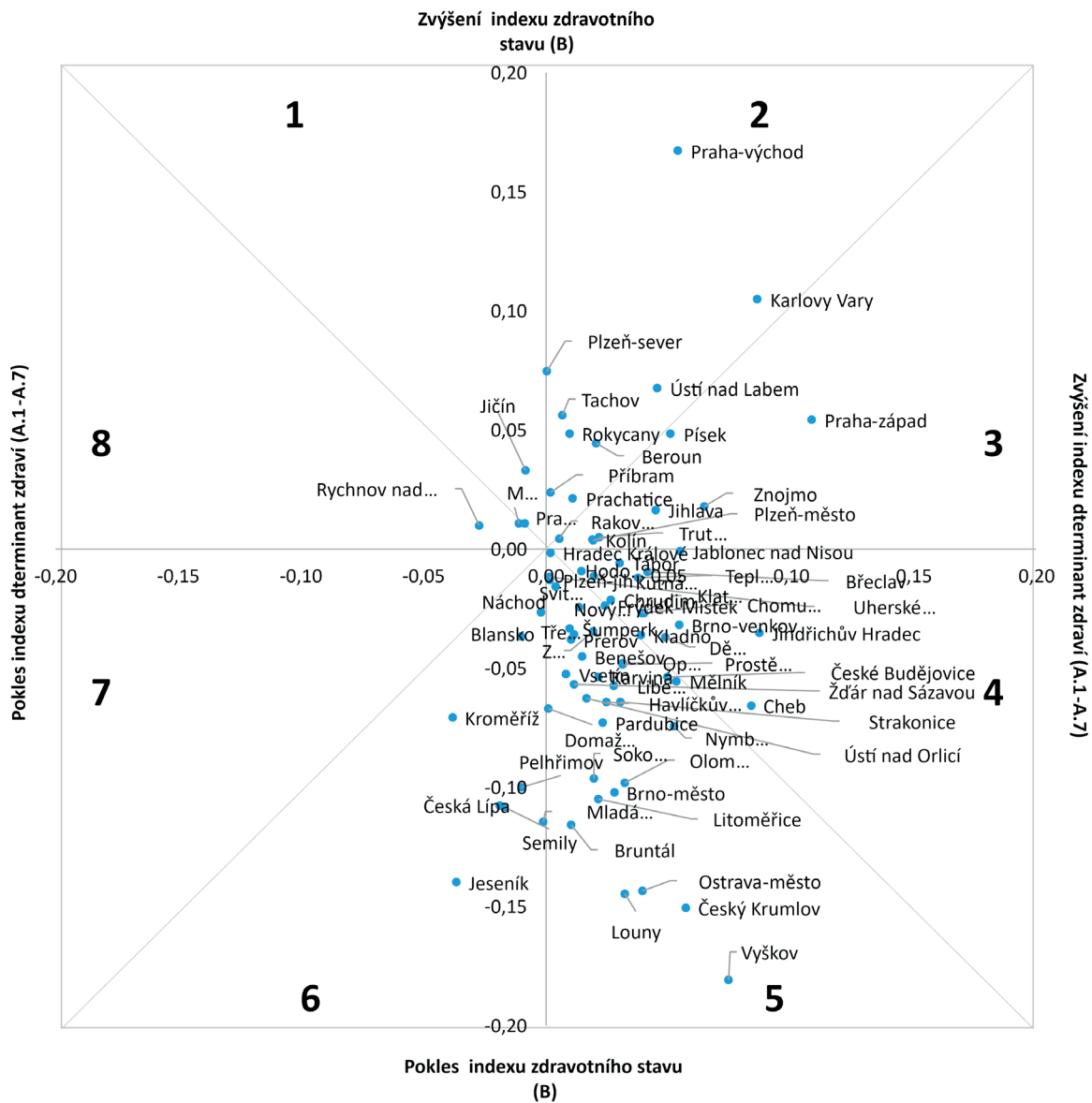
PŮVODNÍ PRÁCE



Obr. 6 Hodnoty indexu determinant nerovnosti ve zdraví v okresech Česka (rok 2001 a 2021; seřazeno sestupně podle hodnot roku 2021)



Obr. 7 Hodnoty indexu zdravotního stavu v okresech Česka (rok 2001 a 2021; seřazeno sestupně podle hodnot roku 2021)

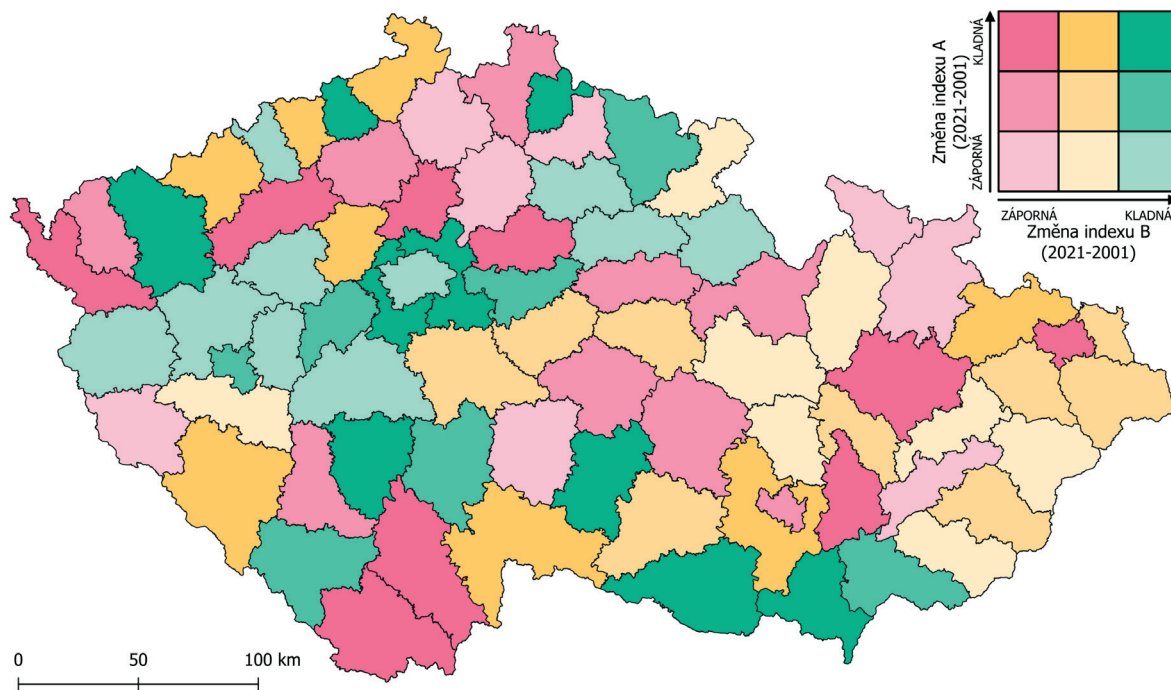


Obr. 8 Změna hodnot indexů determinant nerovností ve zdraví a zdravotního stavu v okresech Česka (rok 2001 a 2021)

2. Další souvislejší region vytvářejí okresy česko-moravského pomezí (světlé odstíny červené a žluté), pro které je typické zlepšení indexu determinant nerovností ve zdraví a mírné zhoršení indexu zdravotního stavu.
3. Pás moravských okresů tvořený příhraničními okresy (s převahou odstínů žluté) s mírným nárůstem indexu determinant nerovností ve zdraví, ale s poklesem indexu ukazatelů zdravotního stavu.
4. Region západních Čech s okresy v Ústeckém a Karlovarském kraji, který je nejednotný a ve kterém jsou zastoupeny všechny varianty změn. Jednotlivě se navíc vyskytují okresy, ve kterých došlo v nejvýraznější pozitivní změně indexu determinant nerovností ve zdraví, ale zhoršila se situace v indexu zdravotního stavu (Vyškov, Český Krumlov, Louny nebo Ostrava-město; tmavá červená).

Ve třetí fázi výzkumu jsou stanoveny prostorové diference indexu subjektivní kvality života a jsou řešeny vztahy mezi hodnotami ostatních dvou indexů. Index subjektivní kvality života, stejně jako oba předešlé indexy vykazuje regionální rozdíly. Rozdíl mezi nejvyšší a nejnižší hodnotou je poměrně výrazný (o 0,351) (tab. 2). Nejnižší index subjektivní kvality života je zaznamenán v okresech Tachov (0,391), Frýdek-Místek (0,391), Domažlice (0,395) a Bruntál (0,399). Naopak nejlépe si v hodnocení subjektivní kvality života stojí okresy Liberec (0,741), Jeseník (0,737), Semily (0,725) a s mírným odstupem následuje okres Třebíč (0,651) (obr. 10, 11).

Při komparaci vztahu hodnot indexu determinant nerovností ve zdraví roku 2021 a indexu subjektivního hodnocení kvality života roku 2018 jsou na jedné straně zřetelné vazby u většiny okresů Česka: V pohraniční periferii dosahují oba indexy nízkých hodnot a v regionech vnitřní periferie (okresy



Obr. 9 Prostorové diferenciacie změn hodnot indexu determinant nerovností ve zdraví a indexu zdravotního stavu v okresech Česka (rok 2001 a 2021)

při hranicích krajů nebo území česko-moravského pomezí) vykazují oba indexy průměrné hodnoty. Na straně druhé ale identifikujeme vztahy protisměrné: Existují okresy, které vykazují naopak vysokou, tedy příznivou hodnotu indexu determinant nerovností ve zdraví, přesto mají nízkou, tedy negativní hodnotu indexu subjektivní kvality života. Jedná se například o hlavní město Praha a Plzeň-město. Existují také okresy, které vykazují nízkou, tedy negativní hodnotu indexu determinant nerovností ve zdraví, a i přesto mají vysokou, tedy pozitivní hodnotu indexu subjektivního hodnocení kvality života. Jedná se například o okresy Jeseník, Česká Lípa a Semily (obr. 12).

Vztah mezi indexem zdravotního stavu a indexem subjektivního hodnocení kvality života také vykazuje regionální diferenciacie. Ve srovnání s předešlým hodnocením se vyskytuje méně okresů s nízkou hodnotou obou indexů současně a stejně tak je méně okresů s průměrnou hodnotou. Prostorově jsou tyto okresy rozloženy shodně, to znamená, že se nacházejí většinou ve vnější a vnitřní periferii. Větší je podíl okresů s vysokou, tedy příznivou hodnotou indexu zdravotního stavu, které mají i přesto nízké, tedy negativní subjektivní hodnocení kvality života. Jsou to například hlavní město Praha, Plzeň-město, okresy ležící v severovýchodní části Čech a jihovýchodní části Moravy. Naopak nízkou, tedy

negativní hodnotu indexu zdravotního stavu a současně pozitivní hodnotu indexu subjektivního hodnocení kvality života mají okresy Jeseník a Česká Lípa (obr. 13).

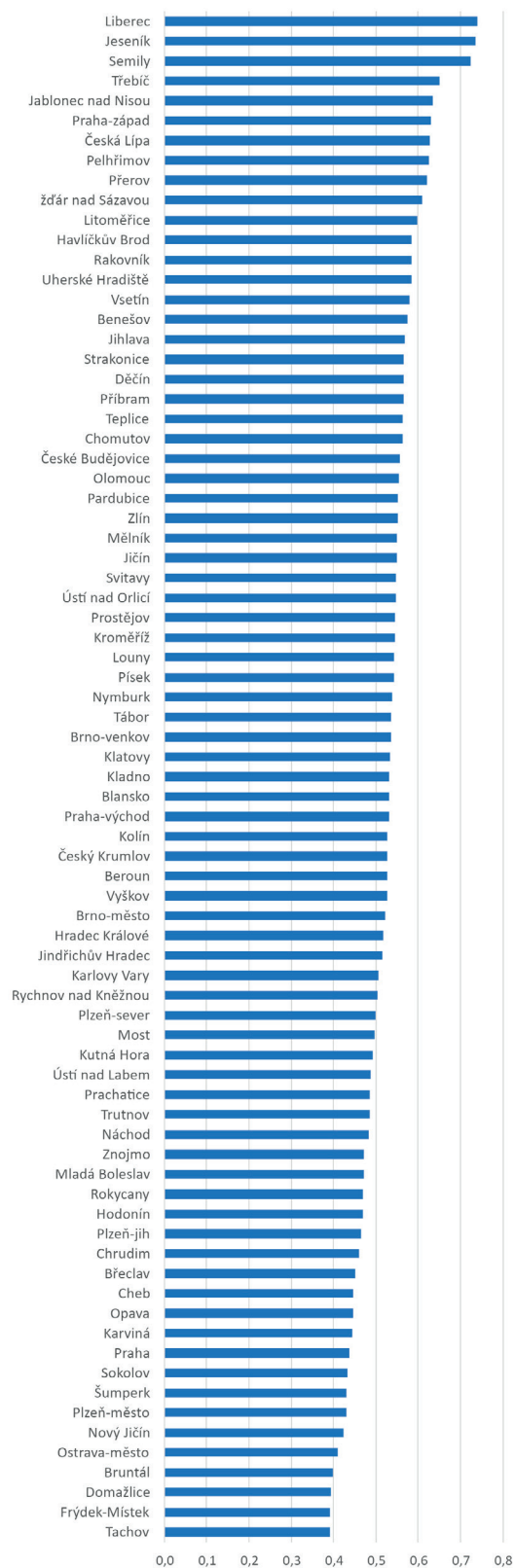
DISKUSE

Prezentovaný text dokládá, že geografický kontext má potenciál přispívat k hodnocení nerovností ve zdraví a zdravotního stavu obyvatelstva (13). Na rozdíl od epidemiologických studií je kvantifikace dopadu geografického prostředí na nerovnosti v oblasti zdraví obtížná, neboť identifikuje značné množství determinant s prostorovými charakteristikami (7, 11, 19). Je známo, že v regionech Evropské unie (EU) přetrvávají významné rozdíly ve zdraví jak mezi jádrovými oblastmi a periferiemi, tak mezi sociálně, ekonomicky a společensky znevýhodněnými skupinami (20). Podobná znevýhodnění se ukazují také v regionech Česka (9), přestože je země na rozdíl od jiných evropských regionů demograficky, sociálně, ekonomicky a etnicky relativně homogenní. Také podíl osob žijících pod hranicí chudoby patří k nejnižším v EU.

Nerovnosti ve zdraví mají prostorový charakter a konzistentní trendy v čase, a proto se neobjevují náhodně. Obecně se výskyt regionů s výraznějšími nerovnostmi ve zdraví často spojuje s jejich (periferní) polohou. Tradičně se termín periferie vztahuje k územím, která jsou odlehlá od jádrových oblastí, tj. území převážně spojená příhraničními oblastmi. S postupující vzdáleností od centra se oslabuje efekt přirozeného prospěchu periferií z ekonomického rozvoje jádrových oblastí. Následkem je snížení životní úrovně, kvality života, depopulace, zhoršení ekonomické a sociální situace apod. v periferních oblastech (21, 22). Studie (22) vymezuje periferní oblasti jako území v pásu od jihovýchodu Pardubického kraje přes severní část Olomouckého kraje po severozápadní část Moravskoslezského kraje, dále jako

Tab. 2 Index subjektivní kvality života v okresech Česka – popisná statistika (rok 2018)

Parametr	Index subjektivní kvality života 2018
Medián	0,532
Průměr	0,528
Minimum	0,391
Maximum	0,741
Rozdíl (min – max)	0,351



Obr. 10 Hodnoty indexu subjektivní kvality života v okresech Česka (rok 2018; seřazeno sestupně podle hodnot)

čtyřmezi krajů Karlovarského, Plzeňského, Středočeského a Ústeckého a následně také území při česko-rakouské hranici zahrnující kraje Jihočeský, Vysočina a Jihomoravský.

Přestože je Česko poměrně homogenní zemí, vyskytují se v českých regionech ve srovnání se zeměmi EU specifické historické a geografické faktory, které jsou typické pouze pro naše prostředí. Je to například vliv dosídlování českého pohraničí po 2. světové válce (23, 24) existence vnější, ale i vnitřní venkovské periferie, ale také urbanizované periferie (25). Z výzkumů také vyplývá, že se kvalita života v různých regionech Česka liší. Například venkovské a městské oblasti mohou vykazovat odlišné vzorce, pokud jde o zdravotní stav a vnímání kvality života. Velká města a malá města často vykazují vyšší kvalitu života ve srovnání s ostatními oblastmi (26).

Vzdálený periferní venkov ztratil svou původní zemědělskou ekonomickou základnu, aniž by byla nahrazena jinou ekonomickou aktivitou. Ekonomicko-sociální i demografická situace v periferním venkově je ovlivněna procesy spojenými s vývojem trhu práce, využitím území, intenzitou výstavby nebo cenou nemovitostí (27). Vyskytuje se zde nedostatečná dostupnost dopravy (28, 29), občanské vybavenosti a infrastruktury (30). Selektivní ztrátová migrace prohlubuje populační stárnutí, nepříznivou vzdělanostní strukturu a nedostatečný sociální a kulturní kapitál (24, 31).

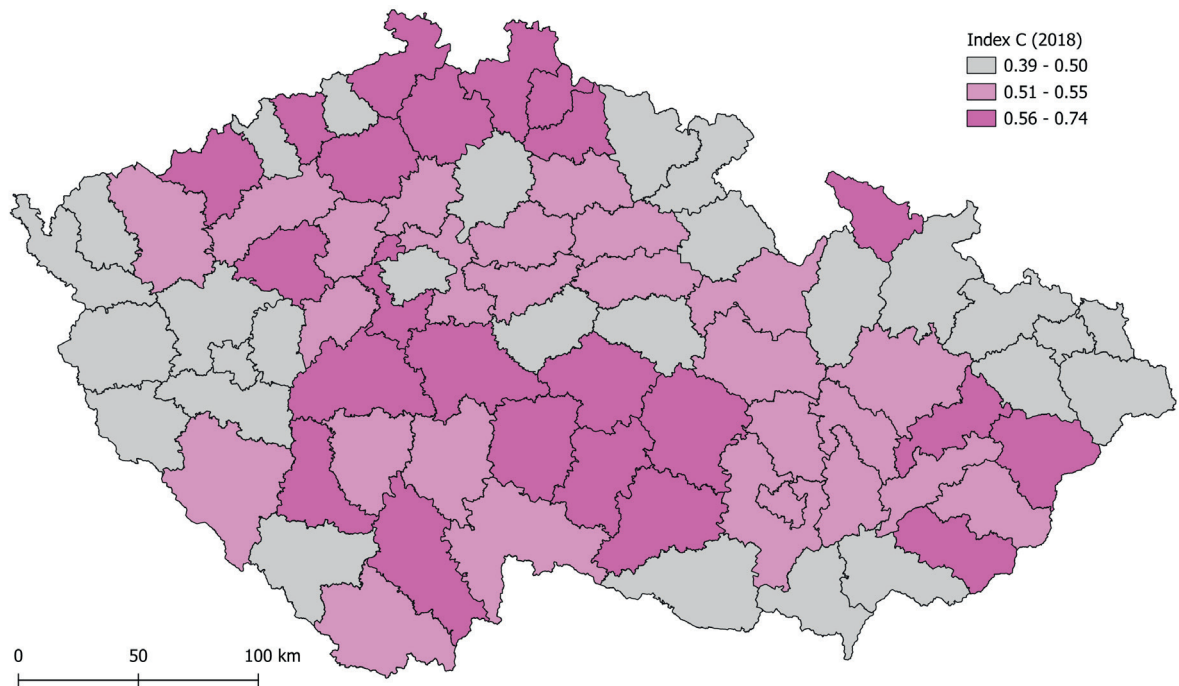
Venkovské periferie procházejí restrukturalizací venkova (32). Stále se zde vyskytují problémy s demografickými faktory, např. migrace a s ní spojené vylidňování, nebo populační stárnutí, dále snížení ekonomické, sociální a kulturní aktivity (33–35), což má za následek přetrvávající nerovnosti ve zdraví. V Česku současně neplatí předpoklad, že městské oblasti si vedou lépe než venkovské, jak ukazují výsledky studií jiných evropských zemí (7), ačkoli v urbanizované periférii, zejména v regionu západních Čech, je pozorováno zlepšení. Na rozdíl od venkovské periferie není problémem urbanizované periferie dostupnost center (36, 37). Je zřejmé, že při hodnocení populačního zdraví je třeba vnímat vymezení periferních oblastí v Česku, které má svá specifika. Nejedná se jen „tradiční“ příhraniční oblasti (vnější periferie), ale i o periférii vnitřní, a to zejména v kontaktu s mezikrajskými hranicemi. Nutné je rozlišovat také mezi městskou a venkovskou periférií.

ZÁVĚR

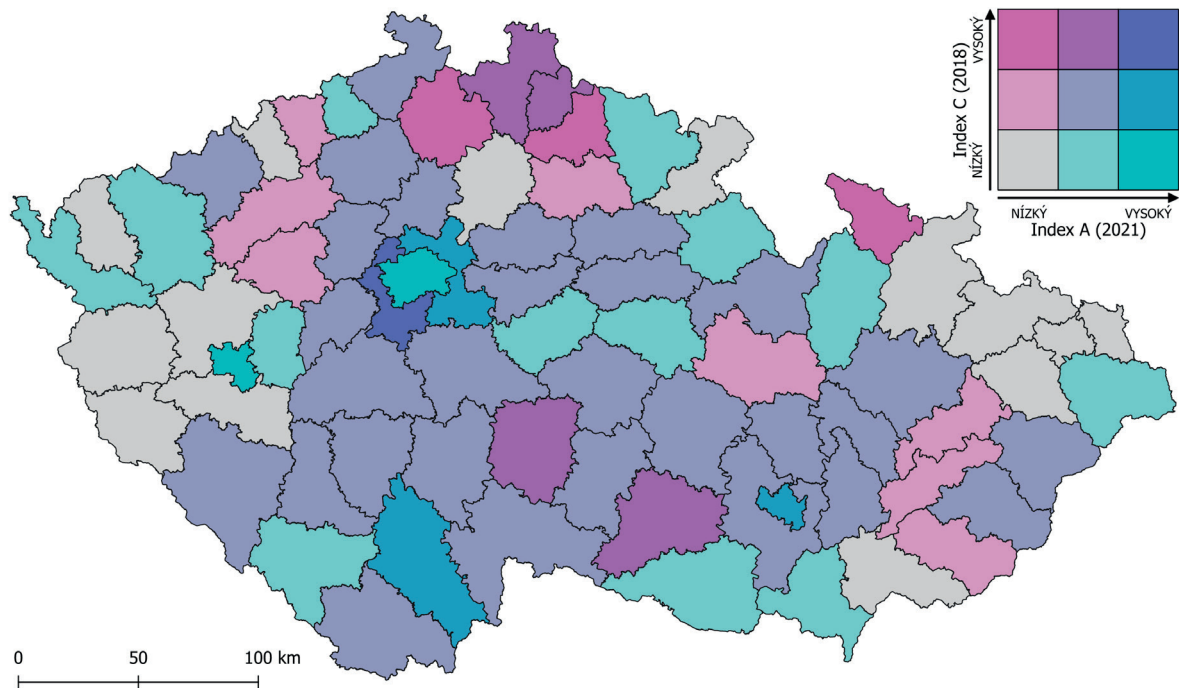
Historické, geografické i socioekonomické faktory v regionech Česka ovlivňují mj. determinanty nerovností ve zdraví. Ty se ve srovnání hodnot roku 2001 a 2021 u většiny okresů (87 %) zlepšily, což se ale výrazně neprojevovalo ve zlepšení zdravotního stavu (23 % okresů). Subjektivně vnímaná kvalita života nemusí vždy odpovídat reálně situaci v regionech (obr. 7 a 8).

Komplexní přístup k identifikaci determinant nerovností ve zdraví je nezbytný pro vytváření efektivních strategií cílené prevence a snižování těchto nerovností, a to jak na úrovni individuálního rozhodování, tak v rovině ekonomických nebo politických faktorů. Prezentované výsledky slouží jako nástroj pro tvorbu politik zaměřených na eliminaci nerovností ve zdraví a zlepšení populačního zdraví pro státní správu a samosprávu (např. zprávy o zdraví krajských hygienických stanic). Tento článek navazuje na studii o nerovnostech ve zdraví (25) založené na komplexní systémové analýze, v níž byl zformovaný metodický a analytický rámec pro integraci

PŮVODNÍ PRÁCE



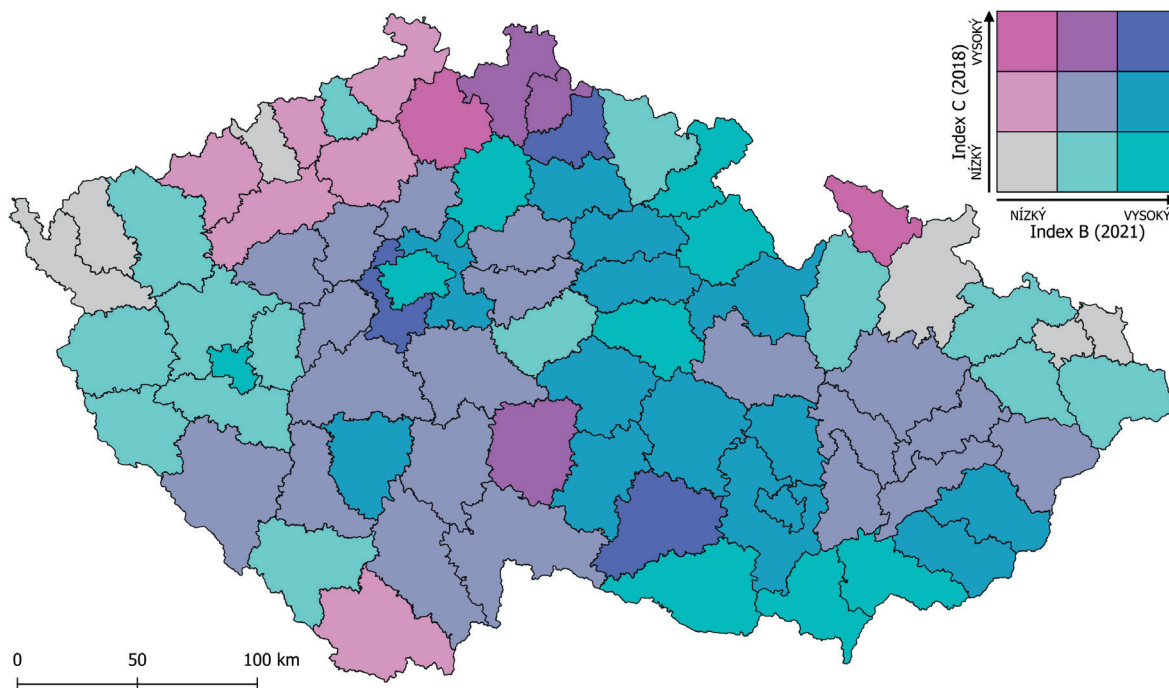
Obr. 11 Prostorové diference indexu subjektivní kvality života v okresech Česka (rok 2018)



Obr. 12 Vztah indexu determinantů nerovnosti ve zdraví (rok 2021) a indexu subjektivní kvality života (rok 2018)

ekonomicko-sociálních, demografických, zdravotních, environmentálních a individuálních determinantů nerovnosti ve zdraví. V rámci studie byl vytvořen rozsáhlý soubor dat a vizualizací, které jsou dostupné on-line a průběžně aktualizované (38).

Odstranění nebo alespoň zmírnění důsledků nerovnosti ve zdraví není jen individuální záležitostí, ale také politickou otázkou přesahující oblast veřejného zdraví. Nerovnosti ve zdraví mají multidimenzionální charakter a jejich řešení vyžaduje mezioborovou spolupráci medicínských,



Obr. 13 Vztah indexu zdravotního stavu (rok 2021) a indexu subjektivní kvality života (rok 2018)

sociologických, ekonomických, geografických, environmentálních aj věd.

Poděkování

Studie je výsledkem projektu „Nerovnosti ve zdraví v České republice: význam a vztah determinant zdravotního stavu obyvatelstva v územních disparitách“ (TL03000202), který byl realizovaný za finanční podpory Technologické agentury ČR.

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Literatura

- Hübelová D, Chromková Manea B-E, Kozumplíková A. Zdraví a jeho sociální, ekonomické a environmentální determinanty: teoretické a empirické vymezení. *Sociológia* 2021; 53: 119–146.
- Pinto AD. Framework for building primary care capacity to address the social determinants of health. *Can Fam Physician* 2017; 63: e476–e482.
- Marmot M, Wilkinson RG (eds.). *Social Determinants of Health* (2nd ed.). Oxford University Press, 2005.
- Lalonde M. A new perspective on the health of Canadians: a working document. *Health Canada*, 1974. Dostupné na: <https://publications.gc.ca/site/eng/9.692294/publication.html>
- Solar O, Irwin A. A conceptual framework for action on the social determinants of health. *Social determinants of health discussion paper 2*. WHO, Geneva, 2010.
- Shi Y, Zhong S. From genomes to societies: a holistic view of determinants of human health. *Curr Opin Biotechnol* 2014; 28: 134–142.
- Fayet Y, Praud D, Fervers B et al. Beyond the map: evidencing the spatial dimension of health inequalities. *Int J Health Geogr* 2020; 19: 46.
- Schoon PM, Krumwiede K. A holistic health determinants model for public health nursing education and practice. *Public Health Nurs* 2022; 39: 1070–1077.
- Hübelová D, Čaha J, Janošíková L, Kozumplíková A. A holistic model of health inequalities for health policy and state administration: a case study in the regions of the Czech Republic. 2023. *Int J Equity Health* 2023; 22: 1–18.
- Chiavarini M, Minelli L, Pieroni L, Salmasi L. Decomposition of health inequalities at birth: a Shapley value approach (abstract). *Eur J Public Health* 2014; 24: 136–137.
- Cabrera-Barona P, Murphy T, Kienberger S, Blaschke T. A multi-criteria spatial deprivation index to support health inequality analyses. *Int J Health Geogr* 2015; 14: 11.
- Agenor M. Future directions for incorporating intersectionality in quantitative population health research. *Am J Public Health* 2020; 110: 803–806.
- Marmot M. Fair society: health lives. The Marmot review. Strategic review of health inequalities in England post-2010. *The Marmot Review*, London, 2010.
- Review of social determinants and the health divide in the WHO European Region: final report. *WHO Regional Office for Europe*, Copenhagen, 2014.
- Jenkinson C. *Measuring health and medical outcomes*. Routledge, London, 1994.
- WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment. Development and psychometric properties. *Soc Sci Med* 1998; 46: 1569–1585.
- Flacke J, Schüle SA, Köckler H, Bolte G. Mapping environmental inequalities relevant for health for informing urban planning interventions – a case study in the City of Dortmund, Germany. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: 711.
- Hübelová D, Kuncová M, Vojáčková H et al. Inequalities in health: methodological approaches to spatial differentiation. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 12275.
- Lakes T, Brückner M, Krämer A. Development of an environmental justice index to determine socio-economic disparities of noise pollution and green space in residential areas in Berlin. *J Environ Plan Manag* 2014; 57: 538–556.
- Euro-Healthy consortium. EURO-HEALTHY population health index. The healthyregionseurope webgis. *University of Coimbra*, 2017. Dostupné na: www.healthyregionseurope.uc.pt
- Wassenberg B, Reitel B. Critical dictionary on borders, cross-border cooperation and European integration. *Peter Lang*, Brussels, 2020.
- Jefábek M, Dokoupil J, Fiedor D a koal. Nové vymezení periferií Česka. *Geografie* 2021; 126: 419–443.
- Hampel M. Pohraniční regiony České republiky: současné tendence rozvoje diferenciace. *Geografie* 2000; 105: 241–254.
- Pileček J, C hromý P, Jančák V. Social capital and local socio-economic development: the case of czech peripheries. *Tijdschr Econ Soc Geogr* 2013; 104: 604–620.

- 25. Hübelová D, Chromková Manea B-E, Kozumplíková A (eds.).** Územní diferenciacie nerovností ve zdraví v České republice. *Grada*, Praha, 2021.
- 26. Murgaš F, Klobučník M.** Municipalities and regions as good places to live: index of quality of life in the Czech Republic. *Appl Res Qual Life* 2016; 11: 553-570.
- 27. Marsden T, Murdoch J, Lowe P et al.** Constructing the countryside: an approach to rural development. *Routledge*, London, 1993.
- 28. Marada M.** Dopravní infrastruktura a hierarchie středisek v českém pohraničí. *Geografie* 2003; 108: 130-145.
- 29. Čermák L.** Hodnocení vztahu dopravní dostupnosti a exponovanosti území. In: Novotná M (ed.). *Problémy periferních oblastí, PŘF UK*, Praha, 2005: 44-52.
- 30. Gløersen E, Michelet J, Corbineau C et al.** European perspective on specific types of territories: final report. *University of Geneva*, 2012.
- 31. Chromý P, Skála J.** Kulturněgeografické aspekty rozvoje příhraničních periferií: analýza vybraných složek územní identity obyvatelstva Sušicka. *Geografie* 2010; 115: 223-246.
- 32. Marsden T, Lowe P, Whatmore S (eds.).** Rural restructuring: global processes and their responses. *David Fulton Publishers*, London, 1990.
- 33. Musil J, Müller J.** Vnitřní periferie v České republice jako mechanismus sociální exkluze. *Sociologický časopis* 2008; 44: 321-348.
- 34. Perlín R, Kučerová S, Kučera Z.** Typologie venkovského prostoru Česka. *Geografie* 2010; 115: 161-187.
- 35. Ouředníček M, Špačková P, Feřtová M. 2011.** Změny sociálního prostředí a kvality života v depopulačních regionech České republiky. *Sociologický časopis* 2011; 47: 777-804.
- 36. Hampl M.** Regionální diferenciacie současného socioekonomického vývoje v České republice. *Sociologický časopis* 2007; 43: 889-910.
- 37. Bernard J, Šimon M.** Vnitřní periferie v Česku: Multidimenzionalita sociálního vyloučení ve venkovských oblastech. *Sociologický časopis* 2017; 53: 3-28.
- 38. Index zdraví. Fakulta regionálního rozvoje a mezinárodních studií Mendelovy univerzity.** Dostupné na: <https://health-insights.eu>

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PhDr. Dana Hübelová, Ph.D.

Fakulta regionálního rozvoje a mezinárodních studií

Mendelova univerzita v Brně

Třída generála Píky 7, 613 00 Brno

tel.: 734 509 405

e-mail: hubelova@mendelu.cz

Lesk a bída zdravotních obvodů

Adam Šimčík

Národohospodářská fakulta VŠE v Praze

Čas. Lék. čes. 2024; 163: 65–75

SOUHRN

Tato studie se zabývá vývojem a hodnocením zdravotnických obvodů, které byly na území Československa realizovány počátkem 50. let a zrušeny počátkem 90. let 20. století kvůli tehdy probíhající reformě českého zdravotnictví. Autor studie zkoumá právní rámec zdravotnických obvodů, jejich reálnou podobu a obsazení a dále proměnu jejich struktury v průběhu času. Studie také hodnotí výhody a nevýhody zdravotních obvodů z pohledu pacienta, lékaře a státu.

KLÍČOVÁ SLOVA

státní zdravotnictví, zdravotní obvod, zdravotní stav, praktický lékař

SUMMARY

Šimčík A. The splendour and misery of health districts

This study deals with the development and evaluation of healthcare districts, which were implemented in the territory of Czechoslovakia in the early 1950s and abolished in the early 1990s due to the reform of the Czech healthcare system in progress at the time. The author of the study examines the legal frame of healthcare districts, their real form and occupation and further the transformation of their structure over time. The study also evaluates the advantages and disadvantages of health districts from the perspective of the patient, the doctor and the state.

KEYWORDS

state healthcare, healthcare district, health status, general practitioner

ÚVOD

Definice pojmu „zdraví“ mohou být různé a v čase dochází k jejich vývoji. Co se ale zpravidla nemění dlouhodobě, je význam zdraví obyvatel pro každý stát, bez ohledu na jeho politické uspořádání. Otázkou zůstává, jak co neefektivněji zdraví lidí zajistit, respektive jak pro všechny obyvatele zabezpečit dostupnou zdravotní péči.

Ve své práci se budu blíže zabývat národním (státním) modelem zdravotnictví, který fungoval na našem území 40 let. Je obecně známo, že tento tzv. Semaškův model státního zdravotnictví (pojmenovaný po Nikolaji Alexandroviči Semaškovi [1874–1949], prvním lidovém komisaři pro zdravotnictví [ministru zdravotnictví] v Rusku po roce 1917) byl jednotný a centrálně řízený státní zdravotnický systém, který byl po druhé světové válce zaveden v zemích střední a východní Evropy, naši zemi nevyjímaje. Zdravotní obvody (dále také jen „obvody“), které jsou středobodem této práce, byly v poválečném Československu zavedeny v rámci celkové reformy zdravotnictví, která probíhala pochopitelně po vzoru tehdejšího Sovětského svazu.

Zdravotní obvody byly sice na našem území zřízeny v rámci dnes již bývalého zdravotnického systému a v revolučních časech zrušeny, nicméně v některých zemích, např. ve Velké Británii či Dánsku v rámci stávajících zdravotnických systémů jejich obdoba spočívající v povinné spádovosti (např. u praktických lékařů) stále funguje. Dovolím si tvrdit, že by mohlo být inspirativní upozornění na jejich vznik, legislativní zakotvení a další aspekty, a přispět tak k diskusi, která by se měla neustále vést o zvýšení efektivity poskytování zdravotních služeb nejen u nás, ale i jiných zemích. Mým cílem je předložit základní analýzu tohoto nástroje, jenž měl sloužit k zajištění dostupné a srovnatelné primární zdravotní péče pro všechny obyvatele tehdejšího Československa, přičemž mne bude zajímat především zejména jeho česká část. V závěru článku se pokusím stručně zhodnotit výhody a nevýhody obvodů z pohledu pacienta, lékaře i státu.

PŘEDÚVODOVÉ ZDRAVOTNICTVÍ

Relevantním obdobím pro zkoumání zdravotních obvodů je doba po druhé světové válce, respektive po roce 1948, kdy byl u nás převzat Semaškův model zdravotnictví, až do konce roku 1991, kdy byly obvody v Československu zrušeny. Je však namístě také alespoň rámcově přiblížit, jak vypadala primární péče v prvorepublikovém zdravotnictví. V republice vzniklé v roce 1918 pořad platil (až do roku 1951) zákon č. 68/1870, ř. z., jenž se týče organizace veřejné služby zdravotní, z 30. 4. 1870. Základní péče o zdraví obyvatel tak byla stále na základě tohoto zákona svěřena zejména obcím v rámci jejich samostatné a částečně i přenesené působnosti. V rámci veřejného zdravotnictví měli tedy „plošnou“ primární péči zajišťovat především tzv. obecní a obvodní lékaři, kteří vykonávali působnost tzv. zdravotní policie.

Pro představu, co všechno náleželo do samostatné působnosti obcí, uvádím citaci § 3 shora uvedeného zákona: *Obcím náleží v příčině policie zdravotní úkony obecními jim přikázané v samostatné působnosti tyto funkce:*

- Mají pečovat o to, aby se plnily zákony k policii zdravotní se vztahující, co se týče silnic, cest, míst a niv, míst k veřejnému shromažďování, bytů, kanálů nečistoty odvádějících a trativoďů, vod tekoucích a stojatých, též co se týče vody k pití a vody k užitku, věcí potravních (ohledání dobytky a masa atd.) a nádob, konečně co se týče veřejných lázní;*
- b) přísluší jim pečovat o to, aby se poskytlo náležité pomoci one-mocněným a rodíčkám a ochrany osobám, které náhle přijdou v nebezpečnosti života;*
- c) náleží jim, míti v evidenci nalezence, hluchoněmé, pomatence a blbce, kteří nejsou v některém veřejném ústavě, a přihlížeti k opatrování těchto osob;*
- d) náleží obcím, zřizovati a chovati v dobrém způsobu komory umřící a hřbitovy a dohlížeti k nim;*
- e) náleží jim, přihlížeti v příčině policie zdravotní k trhům dobytčím a k průhonům, a*
- f) zřizovati a v náležitém způsobu chovati mrchoviště.*

Pro úplnost uvádím také citaci § 4 shora uvedeného zákona:

„V působnosti přenesené přísluší obcím:

- a) činití opatření místní, aby se předešly nemoci nakažlivé a nerozšiřovaly se;
 - b) přihlížeti k tomu, aby se zachovávaly nařízení a předpisy o pohřbích, pokud se týkají policie zdravotní;
 - c) ohledávati mrtvé;
 - d) míti účastenství u všelikých spatřeních očitých a komisích, které úřad politický v okršlku obecním v příčině policie zdravotní předsedě, zvláště přítomnu býti při veřejném očkování, při vykopávání mrtvol a při obdukcích, a činití spolu opatření, aby se zamezil a udusil pád dobytka;
 - e) přísluší jim přihlížeti přímo, co policie zdravotní se týče, k ústavům léčitelským a porodnicím v obci;
 - f) přihlížeti přímo k mrchovištím a rasovněm;
 - g) podávati úřadu politickému periodické zprávy zdravotní.
- Zákonodárství zůstaveno jest, aby ustanovilo i jiné věci zdravotní, o které mají obce v působnosti přenesené péči míti.

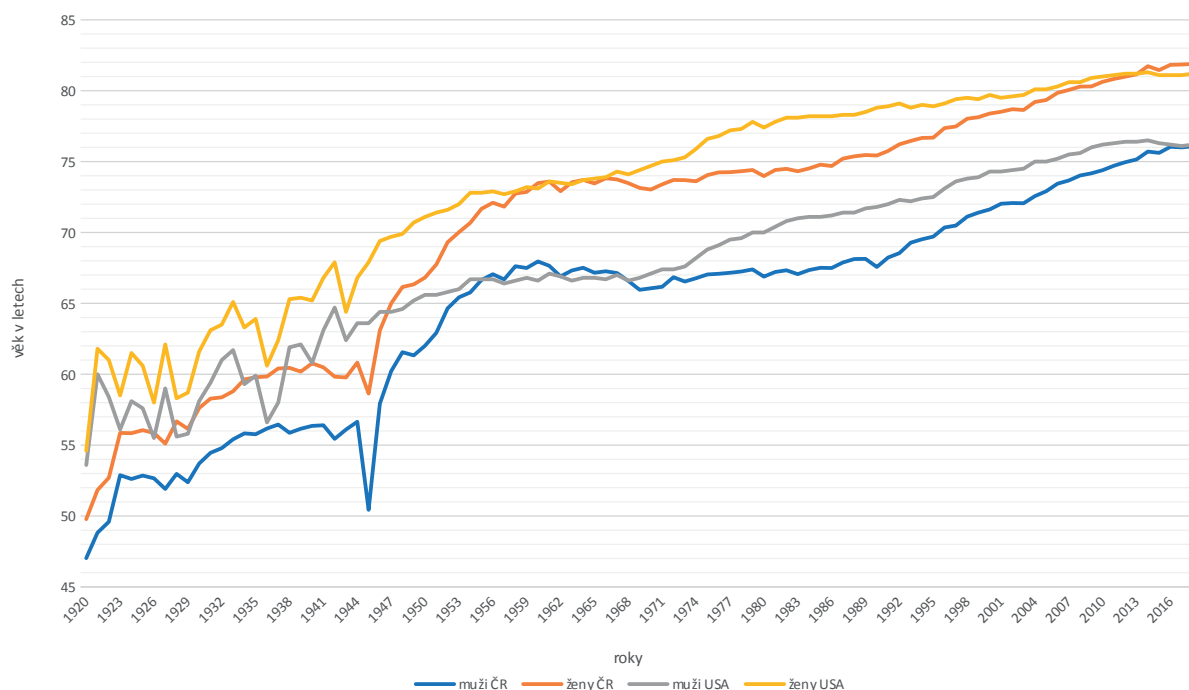
Po zestátnění zdravotní policie, k níž došlo v roce 1920, se obecní, respektive obvodní, lékaři stali zaměstnanci státu. Úkolem zdravotní policie byl dozor nad veřejnými místy, dozor nad byty, stavbami, potravinami včetně masa, nad pitnou, užitkovou, stojací i tekoucí vodou a nad odstraňováním odpadků včetně splašků, zdravotní dozor nad školami, hostinci a veřejně přístupnými budovami, nad průmyslovými podniky, dělníky v průmyslu, u živnostníků i nad domácími dělníky, zdravotní dohled nad zbožím lékařským, jedy a látkami škodlivými zdraví, dohled k zamezení mastičkářství a neoprávněného lékařství a babictví. K úkolům také patřila první pomoc při náhlých onemocněních a úrazech, evidence a pomoc slepčům a jiným postiženým osobám, opatření proti nakažlivým chorobám a jiným rozšířeným

(„lidovým“) nemocem, dohled na soukromé léčebné ústavy a očistné lázně, ohledávání mrtvol, zdravotně policejní práce pohřební a hřbitovní, dohled nad dobytčími trhy a dozor nad pohodnictvím a mrchovišti. Státní lékař v rámci zdravotní policie očkoval proti neštovicím, léčil chudé, dozíral na tělesnou výchovu, na školní mládež, staral se o zdravotní výchovu a podílel se na etické výchově obyvatelstva. Koncept zdravotní policie však nefungoval a měl řadu kritiků (1). Všeobecné pokrytí základní primární péčí prakticky neexistovalo a služby (soukromého) lékaře byly pro značnou část populace, která stála mimo systém zdravotního pojištění, zcela nedostupné.

Prvorepublikové Československo, jež navázalo na předchozí rakouský systém, však přesto dosáhlo v oblasti zdravotnictví řady nepopíratelných úspěchů. V duchu sociálního státu byl prostřednictvím pojištění zajišťován přístup ke zdravotní péči přece jen pro stále větší skupinu obyvatel. Nicméně představa o kvalitní a srovnatelné péči pro všechny obyvatele tak, jak ji známe dnes, je v této době ještě naprosto iluzorní. V této souvislosti je třeba poznamenat, že i tehdejší odborná veřejnost si uvědomovala problémy, s nimiž se československé zdravotnictví potýká (2).

Nelze tedy spolehlivě usuzovat, jakým směrem by se naše zdravotnictví vydalo, kdyby nedošlo k následným válečným a poválečným událostem. České (a slovenské) reprezentaci se pomocí modifikace tehdejšího převzatého zdravotnictví v dobách mladého státu sice podařilo zlepšit úroveň zdravotního stavu obyvatelstva v mnoha aspektech, nicméně prvorepublikové Československo ani ve svých nejlepších časech nebylo schopno v řadě ukazatelů spojených se zdravím svých obyvatel dostihnout vyspělé státy, s nimiž se hravě srovnávalo v některých ekonomických indikátorech.

Jestliže provedeme komparaci základního demografického ukazatele, jež se zdravotním stavem obyvatelstva jednoznačně souvisí, kterým je naděje dožití při narození



Obr. 1 Srovnání naděje dožití českých a amerických obyvatel v letech 1920–2018 (4, 5)

(udává průměrný počet let, který má naději ještě prožít v tomto případě novorozenec při zachování řádu úmrtnosti sledovaného období), a srovnáme jej u českých obyvatel a obyvatel USA, zjistíme, že čeští muži i ženy měli prakticky po celé období první republiky výrazně kratší naději dožití při narození než jejich američtí současníci. K dosažení srovnatelných hodnot došlo pouze v roce 1936, nikoliv však z důvodů, které bychom našli na československé straně, nýbrž kvůli tehdejší velké úmrtnosti v USA, její důvody lze nalézt v odborné literatuře (3). Největší rozdíl bychom našli v roce 1921: Tehdy narozená žena měla před sebou o celých 10 let kratší život než průměrná obyvatelka USA a český muž mohl očekávat dokonce o 11,2 roku kratší život než jeho americký současník. Celkové srovnání naděje dožití při narození českých a amerických obyvatel v letech 1920–2018 je zřejmé z grafu srovnávajícího naději dožití českých a amerických obyvatel v letech 1920–2018 (obr. 1), který byl zpracován na základě dat ČSÚ (4) a NCHS (5).

Zabývat se zevrubněji obdobím tzv. druhé republiky i protektorátu a bezprostřední poválečnou dobou není vzhledem k celospolečenským turbulencím, nestabilitě a významné ztrátě výkonnosti nejrůznějších institucí včetně zdravotnického systému v tehdejších časech pro tuto práci zcela účelné. Daleko zajímavějším obdobím z hlediska systémových proměn podoby československého, respektive českého, zdravotnictví, byl rok 1948 a léta následná. Za základní východisko můžeme pro tuto práci považovat shrnutí, které nabízejí někteří autoři v tom smyslu, že předúnorový zdravotní stav populace vykazoval mnohé nedostatky, mezi jinými zejména vysokou dětskou a mateřskou úmrtnost, relativně krátkou střední délku života, a že pro toto období byla problematika infekčních chorob a chorob z nedostatku na našem území stále ještě naléhavou (6).

POÚNOROVÝ LESK ZDRAVOTNÍCH OBVODŮ

Velmi záhy po únorovém převratu, tedy po faktickém převzetí moci komunisty, byl schválen ústavní zákon č. 150/1948 Sb., Ústava Československé republiky. Dle prohlášení, jež nalezneme v jeho úvodu, byl lid československý pevně rozhodnut vybudovat svůj osvozený stát jako lidovou demokracii, která zajistí pokojnou cestu k socialismu. Podle § 29 této Ústavy každému příslušelo právo na ochranu zdraví a všem občanům příslušelo právo na léčebnou péči, ženy měly nárok na zvláštní péči v těhotenství a v mateřství, děti a mládež pak na zajištění svého plného tělesného a duševního rozvoje. Tato práva měla být zajištěna zákony o národním pojištění, jakož i veřejnou zdravotní a sociální péčí. Ochrana života a zdraví při práci měla být pak zajištěna zejména státním dozorem a předpisy o bezpečnostních opatřeních na pracovištích. Podle § 124 národní výbory měly vykonávat na území, pro které byly zvoleny, veřejnou správu ve všech jejích oborech, zejména obecnou správu vnitřní, správu kulturní a osvětovou, ochranu práce a správu zdravotní a sociální. Podle § 125 měly národní výbory jako orgány jednotné lidové správy mj. za úkol v rámci jednotného hospodářského plánu plánovat a řídit hospodářské, sociální budování na svém území, starat se o výživu obyvatelstva a také pečovat o národní zdraví.

Tak jako všechny sféry společenského dění i života jednotlivců dostalo i československé zdravotnictví mnoha změn, a jak jsem již dříve uvedl, poskytování zdravotních služeb na československém území bylo brzy přetvořeno podle sovětského modelu. Tato reforma byla fakticky potvrzena usnesením

strany a vlády ze dne 10. 11. a 9. 12. 1952, podle něhož teprve revoluční převrat dovršený únorovým vítězstvím pracujícího lidu otevřel cestu k přestavbě péče o zdraví, přičemž vzorem této přestavby mělo být sovětské zdravotnictví, jehož úroveň a organizace údajně byly nejvládnějším výrazem socialistického humanismu. Zdravotnictví mělo být budováno na principech prevence, na dostupné zdravotní péči všem, vysoké úrovně, jež mělo být dosahováno přenášením nejnovějších výsledků vědy do denní praxe, a zároveň se mělo opírat o aktivní účast pracujících (7).

Nejdůležitějším a naprosto klíčovým momentem této přeměny bylo přijetí zákona č. 103/1951 Sb., o jednotné preventivní a léčebné péči. Podle ustanovení § 6 tohoto zákona mělo být poskytování základní preventivní a léčebné péče nadále organizováno podle zdravotních obvodů, jejichž vymezení měly provést národní výbory podle směrnic ministerstva zdravotnictví. Výše uvedený zákon dále ustanovením § 16 zmocnilo ministra zdravotnictví, aby vydával podrobné předpisy k provedení zákona a zejména aby vydal v dohodě s jednotnou odborovou organizací podrobné předpisy o poskytování základní preventivní a léčebné péče ve zdravotních obvodech.

Z našeho pohledu nejdůležitějším mezi těmito předpisy bylo poměrně stručné (pouze 10 paragrafů) nařízení ministra zdravotnictví č. 11/1953 Sb., o zdravotních obvodech. Podle § 1 tohoto nařízení systém zdravotních obvodů spočíval na zásadě plné odpovědnosti lékaře za zajištění zdravotní péče o určitou skupinu obyvatelstva, příp. o určitou skupinu pracujících v závodě. Za poskytování základní zdravotní péče zodpovídaly okresní národní výbory (ONV), které měly zajistit dva typy obvodů, a sice územní a dílenské. V územních obvodech se poskytovaly obvodní zdravotní služby (služba lékaře, základní péče o ženy a děti), popřípadě i péče o chrup, všem osobám, které v obvodu bydlí, a dále těm osobám, které sice v obvodu nebydlí, ale pracují v závodech, které jsou v obvodu a v nichž nejsou zřízeny dílenské obvody, naproti tomu v dílenských obvodech se poskytovaly jednak obdobné služby, jednak další odborné služby podle povahy výroby a složení zaměstnanců všem osobám, které pracovaly v určitém závodě. Pro každý obvod měl ONV ustanovit obvodního (dílenského) lékaře, jenž měl jednak provádět, organizovat a řídit zdravotní práci v daném obvodu a zároveň odpovídat za zdravotní stav obyvatelstva a úroveň zdravotních služeb poskytovaných v tomto obvodu.

Nařízením byl dále stanoven počet obyvatel v jednom obvodu, a to tak, že počet obyvatel v územním obvodu měl činit zpravidla 4 tisíce osob, ve výjimečných případech i více, nejvýše však 6 tisíc osob. Za nepříznivých komunikačních podmínek bylo možné zřídit územní obvod již pro 3 tisíce obyvatel a ve zcela výjimečných případech i pro ještě menší počet. Při stanovení počtu obyvatel v obvodu mělo být přihlédnuto též k počtu všech pracujících v závodech, úřadech, ústavech a zařízeních, které jsou v daném územním obvodu a v nichž nejsou zřízeny dílenské obvody. Okresní národní výbor se při vymezení územního obvodu měl řídit zejména zdravotním stavem obyvatelstva, hygienicko-epidemiologickými poměry, třídním složením a hustotou obyvatelstva, hospodářskými a komunikačními podmínkami a povahou terénu. Předpoklady tehdejších centrálních plánovačů, na jejichž základě byly stanoveny meze obvodů, mi zůstávají skryty, nedokážu si však představit, že by mohl jeden praktický lékař z dnešního pohledu opravdu efektivně poskytovat zdravotní služby pro více než 2 tisíce osob. Jen pro srovnání

uvádím, že v roce 2019 připadlo v Česku na 1 úvazek praktického lékaře (včetně praktických lékařů pro děti a dorost) 1579 osob (8). K tomu je však potřeba dodat, že tehdejší podmínky byly s těmi dnešními nesrovnatelné.

Hranice obvodů měla být stanovena tak, aby okrajová sídliště obvodu nebyla vzdálena od jeho středu více než 8 km. Dílenské obvody měly být zřízeny v těch závodech, kde bylo vybudováno závodní zdravotnické zařízení, ve kterém pracuje praktický lékař s pracovním závazkem 200 hodin měsíčně, a pokud tam bylo takových lékařů více, měl ONV v takovém závodě zřídit i více dílenských obvodů. Před vymezením obou typů obvodů měl ONV povinnost obvody projednat s okresními orgány jednotné odborové organizace, místními národními výbory (MNV) a s vedením důležitých závodů. Samotné vymezení obvodů nakonec schvaloval krajský národní výbor (KNV) v dohodě s krajskou odborovou radou. Nařízení dále řešilo případné obtíže v dosažitelnost zdravotní péče v tzv. okrajových obcích a stanovilo, jakým způsobem se mají sousední ONV dohodnout na zajištění péče v těchto obcích, a dále zajištění péče v době, kdy nebudou ještě ustanoveni všichni obvodní lékaři.

Z mého pohledu zásadním je ustanovení v § 7 výše uvedeného nařízení, podle něhož zdravotní služby spočívající ve službě praktického lékaře, základní péči o ženy a děti, případně péči o chrup, mohli poskytovat pouze lékaři určení pro daný zdravotní obvod a jen ve výjimečných, zvláště odůvodněných případech a na základě povolení vydaného ONV, případně jím pověřeným ředitelem okresního ústavu národního zdraví mohly být služby poskytnuty jiným než pří-

slušným lékařem. Jediná dočasná možnost volby lékaře byla ponechána ve velkých městech (zpravidla s více než 50 tisíci obyvateli), u nichž mohl KNV po dohodě s krajskou odborovou radou ponechat na návrh ONV organizovanou volbu lékaře. Při udělení souhlasu však KNV měl rovnou určit lhůtu, ve které byl ONV povinen zavést obvodní systém. Zvolit si lékaře bylo možno jen v rámci obvodů, které ONV k tomu účelu sdružil. Nařízení rovněž předjímalo, že nový systém je nutno zavádět postupně, a to nejdříve v dílenských obvodech a v obvodech venkovských a KNV měly v zájmu zajištění řádné přípravy zavedení obvodního systému vypracovat v dohodě s krajskými odborovými radami plán potřebných opatření. Zavedení obvodního systému měla předcházet pečlivá a dobře připravená přesvědčovací akce jak mezi pracujícími, tak mezi zdravotnickými pracovníky, prováděná v úzké součinnosti s orgány jednotné odborové organizace.

V tab. 1 je vedle celkového počtu obyvatel vždy k 31. prosinci daného roku uveden počet stanovených obvodů v jednotlivých letech v období 1955–1965, tedy přibližně v období účinnosti nařízení ministra zdravotnictví č. 11/1953 Sb., o zdravotních obvodech. Nařízení bylo účinné od 28. 2. 1953 do 1. 7. 1966, data o zdravotních obvodech z let 1953 a 1954 ovšem nejsou dostupná a nelze ani předpokládat, že systém obvodů by byl v této době již funkční.

V tab. 1 je také uveden počet obsazených, respektive neobsazených obvodů, přičemž od roku 1961 Ministerstvo zdravotnictví rovněž evidovalo obvody tzv. provizorně obsazené. V roce 1959 byla ve způsobu statistického sledování obvodů provedena změna, jež spočívala v tom, že obvody obsazené

Tab. 1 Počet zdravotních obvodů v letech 1955–1965 (zdroj dat: statistické ročenky MZ, resp. ÚZS)

Rok	Počet obyvatel (k 31. 12.)	Počet zdravotních obvodů				
		stanovených	obsazených	neobsazených	městských	venkovských
Československo						
1955	13 161 542	3074	2945	129	n/a	n/a
1956	13 296 243	3165	3077	88	n/a	n/a
1957	13 414 261	3238	3162	76	1473	1765
1958	13 522 814	3319	3268	51	1500	1819
1959	13 602 613	3442	3365	77	1551	1891
1960	13 729 372	3542	3471	71	1687	1855
1961	13 823 956	3602	3526	76	1677	1925
1962	13 901 763	3634	3564	70	1657	1977
1963	14 003 663	3659	3592	67	1664	1995
1964	14 106 886	3688	3624	64	1677	2011
1965	14 194 055	3735	3681	54	n/a	n/a
České kraje						
1955	9 405 047	2225	2178	47	n/a	n/a
1956	9 480 206	2309	2271	38	n/a	n/a
1957	9 543 780	2352	2330	22	1154	1198
1958	9 597 963	2397	2373	24	1165	1232
1959	9 635 433	2492	2444	48	1205	1287
1960	9 561 460	2532	2499	33	1319	1213
1961	9 607 129	2561	2529	32	1310	1251
1962	9 642 110	2582	2547	35	1293	1289
1963	9 699 179	2589	2551	38	1299	1290
1964	9 756 353	2606	2572	34	1295	1311
1965	9 802 287	2634	2609	25	n/a	n/a

provizorně (kde zastupoval obvodní lékař ze sousedství nebo se střídali lékaři z nemocnice) byly do roku 1958 vykazovány jako obvody obsazené, kdežto v roce 1959 jako neobsazené. Tím se zvýšil počet obvodů neobsazených z 51 na 77. Přesto však stoupl i počet obvodů obsazených o 70 a klesl i počet obyvatelstva připadající na 1 obsazený obvod (ze 4103 na 4042). Obvodní lékaři tvořili v roce 1959 největší podíl, 14,3 % všech lékařů v tehdejší Československu (9). Za roky 1961–1965 bylo v Československu provizorně obsazených postupně 29, 48, 51, 42 a 42 obvodů a z toho pouze v českých krajích 19, 22, 28, 21 a 20 obvodů. Tab. 1 dále zobrazuje obvody městského a venkovského charakteru. Přičemž za městský obvod je považován ten, z jehož obyvatelstva více než polovina bydlí v krajském nebo okresním městě nebo obci s celkovým počtem obyvatelstva větším než 4 tisíce. Pro doplnění uvádím, že lékaři příslušní k těmto obvodům zpravidla působili v rámci poliklinik (10).

Z dat uvedených v tab. 1 je patrné, že v celém sledovaném období se počet obvodů na území Československa i pouze v rámci tehdejších českých krajů neustále zvyšoval. Zvyšoval se také podíl obsazených obvodů, respektive snižoval se podíl těch neobsazených. Z původních 4,2 % neobsazených obvodů z celkových 3074 československých obvodů, respektive z 2,1 % neobsazených z celkových 2225 českých obvodů v roce 1955, tvořil v roce 1965 podíl neobsazených československých obvodů z celkových 3735 1,4 %, respektive podíl neobsazených českých obvodů z celkových 2634 tvořil pouze 0,9 %. Tyto podíly navíc nezohledňují výše uvedené provizorně obsazené obvody, přičemž po jejich zohlednění by podíly neobsazených obvodů byly mezi lety 1961–1965 ještě výrazně nižší.

Jak jsem uvedl výše, počet obyvatel spadajících do jednoho obvodu měl činit zpravidla 4 tisíce osob, přičemž maximum mělo být nejvýše 6 tisíc a minimum 3 tisíc, výjimečně ještě méně obyvatel. Ze statistik je patrné, že skutečně převažovaly obvody s počtem obyvatel mezi 3 a 6 tisíci obyvatel. V roce 1960 tvořily takové „optimální“ obvody 70,5 % všech československých obvodů, respektive 72,4 % všech českých obvodů, a v roce 1964 pak dokonce 77,2 % všech československých, respektive 77,1 % všech českých. Postupně ubývalo územních zdravotních obvodů s počtem obyvatel od 5 tisíc výše a rovněž obvodů majících méně než 3 tisíce obyvatel. Tyto úbytky byly ve prospěch obvodů blížících se, pokud jde o jejich velikost podle počtu obyvatel, ideálním předpokladům, tj. cca 3500 obyvatel. Průměrný počet obyvatel na 1 územní zdravotní obvod se snížil v celém Československu z 3866 v roce 1960 na 3800 v roce 1965 a v českých krajích z 3822 v roce 1960 na 3721 v roce 1965. Z počtu 3735 stanovených obvodů jich bylo v roce 1965 obsazeno 98,6 %; 1,1 % bylo provizorně obsazeno a 0,3 % neobsazeno (10).

V tab. 2 je přehled obvodů v jednotlivých českých krajích v posledním roce sledovaného období, tj. v roce 1965. Ze zobrazených údajů je zřejmé, že v Severomoravském kraji připadalo na 1 obvod o 517 obyvatel více než ve Východočeském kraji. Nicméně ve Východočeském kraji bylo nejvíce neobsazených obvodů (8), ale zároveň nejvíce provizorně obsazených (7). Plně obsazené obvody byly na území hlavního města Prahy a Západočeského kraje.

Československé zdravotnictví doznalo po roce 1951 značných úspěchů. Výrazně se zlepšily ukazatele zdraví (nemocnost, úmrtnost) ve všech věkových kategoriích. Bylo dosaženo pozitivních změn v boji s infekčními nemocemi. V tomto období se československá populace svými charakteristikami zdravotního stavu zařadila na jedno z prvních míst ve světě. Střední délkou života bylo tehdejší Československo na 13. místě v celosvětovém srovnání (6). To potvrzuje i průběh křivek na obr. 1, z nichž jednoznačně vyplývá, že naděje dožití českých a amerických obyvatel ve druhé polovině 50. let a až do konce 60. let byla v tehdejší Československu plně srovnatelná se stejným ukazatelem za stejné období v USA, a to jak pro ženskou, tak pro mužskou část populace.

Dovolím si tvrdit, i když pro toto tvrzení nemám jednoznačný empirický důkaz, že podstatnou zásluhu na zvýšení efektivity tehdejšího československého zdravotnictví, respektive na zvýšení úrovně péče o zdraví československých obyvatel a tím jejich zdravotního stavu, mělo právě zavedení povinných zdravotních obvodů a jejich postupný rozvoj, respektive pokles průměrného počtu osob spadajících pod jeden obvod.

SOCIALISTICKÁ BÍDA ZDRAVOTNÍCH OBVODŮ

V roce 1960 začal platit v Československu ústavní zákon č. 100/1960 Sb., Ústava Československé socialistické republiky. Dle prohlášení, jež nalezneme v jejím úvodu, byly v naší zemi již vyřešeny všechny základní úkoly přechodu od kapitalistické společnosti ke společnosti socialistické a údajně se již uskutečňovala zásada socialismu: *Každý podle svých schopností, každému podle jeho práce!* Podle článku 23 této „socialistické“ Ústavy měli všichni pracující právo na ochranu zdraví a na léčebnou péči a toto právo mělo být zajištěno péčí státu a společenských organizací o předcházení vzniku nemocí, celou organizací zdravotnictví, sítí léčebných a sociálních zařízení, stále se rozšiřující bezplatnou léčebnou péčí, jakož i organizovanou péčí o bezpečnost při práci.

Úkoly rozvoje zdravotnických služeb byly dány zejména dokumentem Ústředního výboru KSČ a vlády o rozvoji péče o zdraví v socialistické společnosti z přelomu let 1963 a 1964 (16). Zákon č. 103/1951 Sb., o jednotné preventivní

Tab. 2 Počet obvodů v jednotlivých českých krajích v roce 1965 (zdroj dat: statistická ročenka ÚZS)

Kraj	Počet obyvatel k 31. 12.	Počet obyvatel na obvod	Počet zdravotních obvodů			
			stanovených	obsazených	neobsazených	obsazených provizorně
Hl. město Praha	1 025 240	3560	288	288	0	0
Středočeský	1 273 995	3814	334	333	1	1
Jihočeský	653 303	3531	185	181	4	4
Západočeský	858 273	3591	239	239	0	0
Severočeský	1 113 728	3700	301	299	2	1
Východočeský	1 204 646	3502	344	336	8	7
Jihomoravský	1 932 358	3789	510	507	3	3
Severomoravský	1 740 367	4019	433	426	7	4

a léčebné péči, a s ním i nařízení ministra zdravotnictví č. 11/1953 Sb., o zdravotních obvodech, byly následně zrušeny zákonem č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, přičemž tento zákon reflektoval rozsáhlé změny uspořádání státu, respektive státní správy, které vycházely z výše uvedené Ústavy z roku 1960, a ve své preambuli mj. deklaroval, že zdraví je jedním ze základních předpokladů šťastného a tvůrčího života jednotlivce i celé společnosti a že právo na péči o zdraví patří k základním občanským právům zaručeným Ústavou Československé socialistické republiky. Zákon o péči o zdraví lidu byl účinný až do 31. 3. 2012, byť ve své téměř padesátileté historii doznal samozřejmě řadu změn. Podle ustanovení § 12, jenž byl účinný v původní podobě až do 31. prosince 1991, tedy více než čtvrt století, měly zdravotnické služby poskytovat zdravotnická zařízení uspořádaná v jednotnou soustavu na základě kolektivní spolupráce a účelné dělby práce při zachování jednoty odborné péče o zdraví člověka a osobní odpovědnosti za poskytovanou péči. V těchto zařízeních mohli vyšetřovací a léčebné výkony provádět jen oprávnění zdravotničtí pracovníci. Za základ odborné péče byly ustanoveny služby poskytované ve zdravotnických obvodech.

Zdravotnické obvody byly zároveň vymezeny jednak jako územní a jednak jako závodní. V těchto obvodech měli obvodní lékaři s kolektivem spolupracovníků poskytovat obyvatelům, respektive pracovníkům závodu, péči ve zdraví i v nemoci, sledovat a ovlivňovat jejich životní podmínky a dbát o zvyšování jejich zdravotního uvědomění. Podle řídicích orgánů státu se v souvislosti s principem jednoty a všestrannosti péče v socialistickém období tak dále zdůraznil význam zdravotnických obvodů územních i závodních (11).

Podle ustanovení § 16 výše uvedeného zákona měli být obvodní lékaři s kolektivem svých spolupracovníků také odbornými poradci a spolupracovníky místních národních výborů a závodů. A podle prováděcích předpisů mohli obvodní lékaři, popřípadě i další lékaři poskytující služby ve zdravotnických obvodech, uložit opatření nutná k odstranění závary bezprostředně ohrožující lidské zdraví. V tomto případě byli obvodní lékaři v souladu s § 76 oprávnění při plnění svých úkolů vstupovat do všech závodů, zařízení a objektů, odebrat v potřebném množství a rozsahu vzorky pro vyšetřování a požadovat potřebné doklady a údaje.

Podle ustanovení § 35 tvořila obvodní zdravotnická střediska spolu s nemocnicemi s poliklinikou a s dalšími územními a závodními zařízeními ambulantní péče základní celek zařízení léčebně preventivní péče, který poskytuje ambulantní i ústavní péči obyvatelstvu určitého území, popřípadě pracujícím určitého závodu, přičemž další územní polikliniky mimo sídlo nemocnice a závodní polikliniky měly pro určené obvody obvodní služby a pro celé spádové území polikliniky další odborné ambulantní služby.

Podle ustanovení § 35 odst. 4 výše uvedeného zákona pak byla obvodní zdravotnická střediska ustanovena jako zařízení, jež mají poskytovat obvodní služby obyvatelstvu na venkově, popřípadě v okrajových částech měst, a v závodech, pokud nejsou tyto služby zajištěny poliklinikou. V odlehlých nebo komunikačně neschopných místech bylo možné zřizovat vysunutá pracoviště obvodního zdravotnického střediska, a to lékařské stanice, dětské poradny a ženské poradny; lékařské stanice mohly být zřizovány i v závodech.

Podle ustanovení § 39 zdravotnická zařízení zřizovaly národní výbory s výjimkou těch zařízení, která řídilo Ministerstvo zdravotnictví ČSSR nebo Slovenská národní rada. Zařízení řízená národní výbory byla povinna v mezích

spádových území stanovených podle jednotných celostátních zásad, jež mělo stanovit podle § 70 Ministerstvo zdravotnictví, poskytovat potřebné služby i obyvatelům okolních okresů nebo krajů. Zdravotnické obvody měly vymezit a jejich sídlo stanovit podle jednotných celostátních zásad ONV ve spolupráci s MNV, a šlo-li o obvody závodní, ve spolupráci s odborovými orgány.

Podle ustanovení § 70 mělo zdravotnictví jednotně řídit ministerstvo zdravotnictví a za tím účelem mělo také vydávat závazné zásady a pokyny pro organizaci a výkon zdravotnických služeb a vykonávat také dozor nad úrovní těchto služeb. Klíčovou úlohu v řízení zdravotnictví ve svých územních obvodech sehrávaly však národní výbory, které podle ustanovení § 74 měly řídit podle předpisů o národních výborech, podle zmocnění v tomto zákoně jeho prováděcích předpisů péči o zdraví lidu a uskutečňovat opatření ke stálému rozvoji této péče ve všech odvětvích národního hospodářství a kultury. Národní výbory se při plnění svých úkolů měly také řídit zásadními směrnicemi a pokyny ministerstva zdravotnictví, aby potřeby obyvatelstva v obvodu jejich působnosti byly zabezpečovány v souladu s celostátními zájmy; úkoly měly plnit za pomoci zdravotnických zařízení, jež řídily, odborníků a odborných poradních sborů a za účasti pracujících. Výše uvedenou právní úpravu zdravotních obvodů doplňovala a zpřesňovala vyhláška ministerstva zdravotnictví č. 42/1966 Sb., o poskytování léčebně preventivní péče.

Podle § 3 této vyhlášky měl o zdraví obyvatel v územním a závodním obvodu pečovat kolektiv zdravotnických pracovníků pod vedením územního nebo závodního obvodního lékaře. Spolu s plněním úkolů ve zdravotní výchově obyvatelstva a v hygieně a boji proti přenosným nemocem měl dále poskytovat všem obyvatelům ambulantní péči v obvodu a zprostředkovat jim další odbornou péči; přitom provádět aktivně preventivní prohlídky a poskytovat ve spolupráci s příslušnými odborníky soustavou dispenzární péči vybraným skupinám obyvatelstva, včetně občanů se změněnou pracovní schopností, příslušníků ozbrojených sil, kteří bojovali za druhé světové války, a obětí nacistické persekuce (vězňů). Obvodní služby se měly poskytovat nejen ve zdravotnických zařízeních, ale podle potřeby i v bytě nebo na jiném místě, kde bylo nutno nemocnému péči poskytnout.

Úpravou ordinační doby a provozu zdravotnických zařízení se mělo zabezpečit, aby pracující mohli tato zařízení navštěvovat především mimo svou pracovní dobu. Podle § 4 si měl občan, který potřeboval lékařskou pomoc, tuto vyžádat u svého územního obvodního lékaře.

Prostřednictvím této nové právní úpravy chtěla centrální vláda zaručit, že v každém obvodu budou zabezpečeny 4 základní odborné služby: péči obvodního lékaře (především pro dospělou populaci v oboru vnitřních nemocí a pro nutnou péči v dalších oborech), péči obvodního pediatra, obvodního gynekologa a obvodního stomatologa (11), nicméně ve výše uvedené vyhlášce byl tento požadavek upraven poněkud odlišně, a to tak, že v oboru péče o ženy a péče o chrup měli poskytovat obyvatelstvu územního obvodu ambulantní péči sice odborníci určení pro příslušný obvod, ale v době, kdy nebyla v územním obvodu zajištěna péče o ženy a děti příslušnými odborními lékaři, měl poskytnout nutnou péči opět územní obvodní lékař, tedy nikoliv specialista (pediatr či gynekolog), případně lékařská služba první pomoci. Situace, kdy v daném obvodu nebyl zajištěn stomatolog, vyhláška neřešila vůbec.

Významnou změnou oproti předchozí právní úpravě byla možnost zvolit si jiného obvodního lékaře. Podle § 4

odst. 4 výše uvedené vyhlášky obvodní služby poskytovali zdravotničtí pracovníci určení pro územní obvod, ve kterém měl občan místo trvalého pobytu. Občan si však mohl v rámci spádového území též nemocnice s poliklinikou, popřípadě polikliniky, zvolit nejméně na dobu půl roku jiného územního obvodního lékaře. Tento lékař mohl odmítnout přijetí dalších nemocných z cizích obvodů, pokud by jejich přijetím bylo překročeno jeho únosné pracovní zatížení. Otázka, do jaké míry bylo toto ustanovení aplikováno, by mohla být předmětem dalšího zkoumání. Dovolím si však odhadovat, že svévolně měnit obvodního lékaře připadalo v úvahu pouze za určitých okolností (správné informace a známosti pacienta, jeho postavení, případně materiální zabezpečení pro podporu jeho akceptace ze strany obvodního lékaře).

Podle odstavce 5 výše uvedeného paragrafu také osoby, které se přechodně zdržovaly mimo místo trvalého pobytu, byly oprávněny vyžadovat péči, kterou potřebovaly v době svého přechodného pobytu, ve zdravotnických zařízeních příslušných pro místo tohoto pobytu. Podle § 5 pracujícím ze závodů, v nichž je zřízeno závodní zdravotnické zařízení, měl poskytovat potřebnou ambulantní péči jejich závodní obvodní lékař. Jestliže však zdravotní stav nedovoloval nemocnému navštívit závodního obvodního lékaře, poskytl mu potřebnou péči územní obvodní lékař, v jehož obvodu měl nemocný místo pobytu. Osoby, které pravidelně dojížděly za prací, školením nebo obdobnou činností z větší vzdálenosti a pro značnou časovou ztrátu nemohly navštěvovat zdravotnická zařízení v místě pobytu, byly oprávněny vyžádat si potřebnou péči v zařízeních příslušných pro pracoviště (místo), v němž vykonávaly uvedenou činnost. Do soustavné péče těchto zařízení však mohly být převzaty jen ve zvlášť

odůvodněných případech a s vědomím územního obvodního lékaře příslušného podle místa jejich pobytu.

V tab. 3 je vedle celkového počtu obyvatel vždy k 31. 12. daného roku (u let 1989 a 1990 se jedná o střední stav k 30. 6.) uveden počet stanovených obvodů v jednotlivých letech v období 1966–1990, tedy téměř do konce jejich faktické existence (územní zdravotnické obvody právně zanikly až k 31. 12. 1991; za rok 1991 již však nejsou k dispozici údaje o jejich počtu). V tab. 3 je také opět uveden počet obsazených, provizorně obsazených, respektive neobsazených obvodů, přičemž tímto způsobem ÚZS evidoval obvody pouze do roku 1972. Obsazený obvod byl takový, v němž služby obvodního lékaře zajišťoval obvodní lékař jmenovaný pro obvod, provizorně obsazený obvod byl ten, v němž služby obvodního lékaře zajišťoval jiný do obvodu docházející lékař (12). V letech 1973–1982 ÚZS, respektive jeho nástupce Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS), evidoval provizorně obsazené obvody jako obvody, kde služby zajišťuje jiný do obvodu docházející lékař, a neobsazené obvody byly vykazovány jako obvody, kde služby zajišťuje jiný lékař mimo obvod (z polikliniky ze sousedního obvodu). Dle výkazů tak byly zdravotní služby zajištěny ve všech stanovených obvodech. Zda tomu skutečně tak bylo, se můžeme jen dohadovat. V tab. 3 nejsou uvedeny obvody městského a venkovského charakteru, protože tyto údaje již v tomto období sledovány nebyly.

Z dat v tab. 3 je patrné, že v celém sledovaném období se počet obvodů na území Československa i pouze v rámci tehdejších českých krajů neustále zvyšoval. Podíl neobsazených obvodů se však nesnižoval tak, jak tomu bylo v minulém období. Z původních 1,7 % neobsazených z celkových 3779 československých obvodů, resp. z 1,0 % neobsazených z celkových 2658 českých obvodů, v roce 1966 tvořil v roce

Tab. 3 Počet obvodů v letech 1966–1990 (zdroj: statistické ročenky ÚZS, resp. ÚZIS ČR)

Rok	Počet obyvatel k 31. 12.	Počet zdravotních obvodů			
		stanovených	obsazených	obsazených provizorně	neobsazených
Československo					
1966	14 271 356	3779	3716	39	63
1971	14 435 613	3984	3878	79	106
1976	14 973 792	4339	4216	89	123
1981	15 344 346	4572	4385	172	
1986	15 552 827	4705	n/a		
1989	15 639 312	4761	n/a		
1990	15 661 734	4838	n/a		
České kraje					
1966	9 839 792	2658	2631	17	27
1971	9 854 946	2787	2723	45	64
1976	10 158 434	3051	2962	65	89
1981	10 308 465	3220	3063	150	157
1986	15 552 827	4705	n/a		
1989	10 363 833	3331	n/a		
1990	10 364 266	3376	n/a		
1960	9 561 460	2532	2499	33	1319
1961	9 607 129	2561	2529	32	1310
1962	9 642 110	2582	2547	35	1293
1963	9 699 179	2589	2551	38	1299
1964	9 756 353	2606	2572	34	1295
1965	9 802 287	2634	2609	25	n/a

1982 podíl neobsazených československých obvodů z celkových 4413 už 4,1 %, respektive podíl neobsazených českých obvodů z celkových 3242 tvořil dokonce 7,7 % (13). Tyto podíly ale nezohledňují výše uvedené provizorně obsazené obvody, přičemž po jejich zohlednění by podíly neobsazených obvodů mezi lety 1966 a 1982 nikdy nepřesáhly hodnotu 1,3 %. Od roku 1983 nelze údaje o obsazenosti obvodů v oficiálních zdravotnických ročenkách dohledat.

K 30. 6. 1970 bylo neobsazeno, respektive provizorně obsazeno, 84 obvodů, tj. 3,1 % z celkového počtu. Zajímavé jsou důvody neobsazení obvodů, protože poměrně velká část, tedy téměř 18 % z celkového počtu 84 neobsazených obvodů, byla v roce 1970 neobsazena z důvodu odchodu obvodního lékaře do zahraničí (12). Zda se ve výše uvedených případech jednalo o legální, či nelegální odchody, se můžeme jen domnívat.

V roce 1989 bylo obyvatelstvo české části země rozděleno do 3331 územních zdravotnických obvodů, od konce roku 1985 to představovalo zvýšení o 37 obvodů. Péče byla zajištěna v obvodních službách (obor všeobecné lékařství) počtem 2858,47 lékařských míst územních lékařů a 2439,96 závodních lékařů. Na 1 lékařské místo obvodních lékařů celkem připadalo 1518 obyvatel starších 15 let (14).

V tab. 4 je uveden přehled obvodů v jednotlivých českých krajích v předposledním roce sledovaného období, tj. v roce 1989. Ze zobrazených údajů je zřejmé, že v Severomoravském kraji připadalo v roce 1989 na 1 obvod o 715 obyvatel více než ve Středočeském kraji. Ústav zdravotnických informací a statistiky sice za rok 1989 již neevidoval počet neobsazených obvodů, z uvedeného počtu lékařských míst je však patrné, že všem obvodům neodpovídalo 1 lékařské místo, respektive 1 lékař zaměstnaný na plný úvazek. Nejvyšší rozdíl mezi počtem pracovních míst a počtem obvodů připadal na Jihomoravský kraj (celkem 109), naopak nejméně na hlavní město Prahu (6). Z prezentovaných dat je dále zřejmé, že nejvíce obvodních praktických lékařů bylo soustředěno v poliklinikách, v Hlavním městě Praze dokonce 85,8 % všech obvodních lékařů, naproti tomu v Jihomoravském kraji to bylo 34,8 %.

K 31. 12. 1990 připadalo v České republice na 1 lékařské místo obvodního lékaře 1534 obyvatel starších 15 let, na 1 lékařské místo obvodního gynekologa 6680 žen, na 1 lékařské místo obvodního pediatra 999 dětí a na 1 lékařské místo obvodního stomatologa 2150 obyvatel. V poliklinikách působilo 1728 obvodních lékařů, v obvodních zdravotnických střediscích 1757 a 98 v lékařských stanicích. Celkem bylo za rok 1990 v ČR poskytnuto 144 042 391 ošetření (vyšetření), přičemž 52 500 879 z nich bylo poskytnuto územními či závodními obvodními lékaři (15).

Centrální plánovač socialistického zdravotnictví měl představu, že o zdraví svěřeného kontingentu obyvatelstva v územní nebo závodní jednotce budou pečovat pracovníci zdravotnického obvodu komplexně, tedy z hlediska zdraví organismu, příznivého prostředí i zvyšování zdravotního uvědomění. Přitom však už neměly být údajně kladeny zbytečné překážky možnosti občanů vyžádat si ve zdůvodněných případech, aby péči místo příslušného lékaře převzal jiný dostupný lékař (11). Socialistické zdravotnictví nicméně poměrně brzy poznamenalo postupné a výrazné zaostávání charakteristik zdravotního stavu obyvatel za obyvateli vyspělých zemí světa. Negativní vývoj po roce 1960 vrcholil v 80. letech, kdy byl zaznamenán pokles Československa na 41. místo v celosvětovém srovnání ukazatele střední délky života, absolutní hodnota tohoto ukazatele se mezi lety 1960 a 1980 dokonce snížila. Úmrtnost na všechny příčiny převyšovala evropský standard o 14 % v roce 1970 a o 26 % v roce 1980, došlo také k výraznému zvýšení nemocnosti (kardiovaskulární choroby, nemoci pohybového aparátu, cukrovka, vředové choroby, neurózy astma atd.). I další ukazatele vypovídaly o významném zhoršování zdravotního stavu obyvatel, a jednalo se dokonce o ohrožení národního zdraví (6). I tato slova dokresluje obr. 1, z něhož je patrné, že naděje dožití československých občanů se od jejich amerických protějšků začala v 70. letech, a zejména v 80. letech, minulého století dramaticky vzdalovat, což platilo jak pro mužskou, tak pro ženskou část populace.

V souladu s dalšími autory (6) se domnívám, že pozitivní vliv geografické i finanční dostupnosti zdravotních služeb se vyčerpal a jako důležitý faktor určující nemocnost a úmrtnost vystoupily do popředí zhoršené životní prostředí, externí a pracovní rizika a konzumní způsob života a další vlivy, jakými byly problematika výživy, kouření, stres, pohybový režim a další. Mezi další negativní jevy socialistického zdravotnictví souvisejícími se zdravotními obvody patřilo i to, že absentovala jakákoliv motivace obvodních lékařů udržet si pacienta, poptávka po jeho službách byla povinnou spádovostí zcela zaručena, podle mého názoru tak nutně musela klesat i kvalita poskytovaných služeb a rezignace řady obvodních lékařů na nutnost vlastního rozvoje ve smyslu zvyšování kvalifikace, na což v konečném důsledku doplatili pacienti.

Výše uvedené problémy vedly k naléhavé potřebě hluboké reformy československého zdravotnictví, která však nebyla proveditelná, respektive ani myslitelná, za existence významného sovětského vlivu a zaběhnutých socialistických pravidel. Cesta k zdravotnické reformě v Československu a následnické České republice byla zahájena tedy velmi

Tab. 4 Počet obvodů v jednotlivých českých krajích v roce 1989 (zdroj: statistická ročenka ÚZIS ČR)

Kraj	Střední stav obyvatelstva k 30. 6. 1989	Počet obvodů	Počet obyvatel na obvod	Lékařská místa územních obvodních lékařů	Územní obvodní lékaři (fyzické osoby) vykonávající službu		
					v poliklinikách	v obvodních zdravotních střediscích	v lék. stanicích
Hl. město Praha	1 213 792	415	2925	409	350	54	4
Středočeský	1 119 830	391	2864	322	154	239	1
Jihočeský	698 728	238	2936	214	110	125	8
Západočeský	869 680	281	3095	237	147	150	42
Severočeský	1 190 943	382	3118	319	152	220	11
Východočeský	1 240 061	422	2939	358	191	224	8
Jihomoravský	2 058 807	651	3163	542	251	444	26
Severomoravský	1 971 992	551	3579	487	281	267	1

Tab. 5 Výhody zdravotních obvodů

Pacient	Lékař	Stát
Jednoduchost a přehlednost systému Každý pacient vždy ví, kam patří. Zpravidla dochází tam, kam docházeli již jeho rodiče.	Znalost pacienta, rodiny a prostředí Lékař velmi dobře zná osobní a zpravidla také rodinnou anamnézu svých pacientů, jsou mu důvěrně známé životní podmínky i socioekonomické prostředí, v nichž se pacienti pohybují.	Přehlednost Systém je přehledný a snadno kontrolovatelný, stát může lehce odhalit slabá místa.
Vysoký stupeň dostupnosti v území Obvody jsou zpravidla stanoveny tak, aby byly pacientům co nejbližší, odpovídají tak náklady spojené s cestováním.	Dlouhodobý kontakt s pacientem Pacient dochází dlouhodobě pouze k jednomu lékaři, jemuž je proto velmi dobře znám dlouhodobý vývoj pacientova zdravotního stavu.	Možnost plánování Stát může bez problémů plánovat kapacity, jejich využití, zná materiálně technické i personální potřeby, sběr dat, respektive získávání informací je poměrně jednoduché.
Jistota péče Každý pacient má jistotu, že bude svým obvodním lékařem ošetřen.	Obvodní lékař = gatekeeper Ordinace obvodního lékaře je vstupní branou do systému zdravotnictví, rozhoduje o navazující péči, ale zároveň je jednoznačně odpovědný za zdravotní stav obyvatel v daném obvodu.	Efektivita nákladů Stát má spolehlivou možnost zabránit vzniku redundantních výkonů a omezit nadbytečnou spotřebu práce a materiálu a vytížení kapacit.
Zajištění minimální péče Každý pacient má jistotu, že u svého obvodního lékaře obdrží péči minimálně v míře, kterou stát garantuje.	Lékař je autoritou Obvodní lékař je pro obyvatele dané spádové oblasti značnou autoritou, je schopen ovlivnit myšlení a jednání v daném území.	Efektivita přenosu informací Šíření informací z centra do jednotlivých obvodů je standardizované, stát může významně eliminovat asymetrii informací.
Vysoká míra vzájemné důvěry Pacient s lékařem se navzájem znají, proto zpravidla existuje vyšší míra pochopení ze strany lékaře, vzniká osobní vztah, což v pacientovi vzbuzuje důvěru.	Vysoká míra vzájemné důvěry Pacient s lékařem se navzájem znají, proto zpravidla existuje vyšší míra otevřenosti ze strany pacienta.	Plošnost a ekvita Systém je plošný a dokáže zabezpečit prakticky pro všechny obyvatele obdobnou péči.

Tab. 6 Možné nevýhody zdravotních obvodů

Pacient	Lékař	Stát
Absence možnosti volby Pacient si nemůže zvolit svého lékaře, je odkázán vždy pouze na přiděleného obvodního lékaře, pacient nemá možnost nechat přezkoumat diagnózu, léčbu atp. jiným lékařem.	Absence motivátorů Systém postrádá motivační mechanismy k profesionálnímu rozvoji lékařů.	Těžkopádnost systému Systém je robustní, jen těžce akceptuje jakékoliv změny a přizpůsobuje se měnícím se požadavkům.
Nemožnost změny V případě nespokojenosti s lékařem (léčebným postupem) pacient prakticky nemá možnost změny, respektive změna je administrativně velmi náročná.	Osobní vztah převažuje nad profesionálním vztahem Z důvodů existence osobních (sousedských) vztahů, lékař stanovuje léčbu v souladu s požadavkem pacienta, nikoliv na základě objektivního posouzení jeho zdravotního stavu.	Nízká kvalita služeb Neexistence konkurence a uniformita, žádný tlak na zvýšení kvality poskytovaných služeb neexistuje. Systém zdravotních obvodů nenabízí prakticky žádné řešení prevence, lékaři na ní mají minimální zájem.
Absence pro klienta přístup Pacient není klientem poskytované služby, nýbrž jedním z řady případů, lékaři na něm v důsledku nezáleží, protože má jistotu jiných pacientů.	Absence participace pacienta Pacientovi je péče poskytována bez jakýchkoliv přímých i nepřímých nákladů (doprava, vyhledávání lékaře atd.), je tak devalvována její hodnota v očích pacienta.	Vznik disparit mezi jednotlivými obvody Disparity v dostupnosti i kvalitě zdravotní péče vznikají díky osobnostním charakteristikám lékařů, ale také díky heterogenitě jednotlivých obvodů.
Spádovost podle konkrétního hlediska nemusí zajistit skutečnou dostupnost Například hledisko trvalého pobytu nemusí být výhodné v situaci, kdy se pacient nezdržuje v místě bydliště. Skutečná dostupnost může být omezena ordinacími hodinami v daném obvodu.	Míra využívání služeb neodpovídá skutečným potřebám pacienta Tím, že pacienta nezajímají náklady, mohou být jeho motivace k využívání služeb obvodního lékaře různé a nemusejí se nutně zakládat na jeho skutečných potřebách v oblasti zdravotního stavu.	Korupce Státní zdravotnictví obecně a systém zdravotních obvodů je živnou půdou pro korupci, snaha o korumpování lékařů ze strany pacientů je tomuto systému vlastně imanentní.

záhy po pádu železné opony. Tato reforma s sebou přinesla obrovskou řadu změn, jejichž výčet a podrobná analýza jejich dopadu na úroveň stávajícího zdravotního stavu našich obyvatel by vydaly na řadu samostatných publikací a také jsou předmětem neustálé veřejné diskuse o podobě, respektive změnách podoby stávajícího systému zdravotnictví v Česku na akademické i politické úrovni. Ve vztahu ke zdravotním obvodům je však důležité, že spolu s výše uvedenou reformou byl námi zkoumaný prvek státního zdravotnictví v podobě povinných zdravotních obvodů z českého prostředí (prozatím zcela odstraněn a nahrazen prakticky zcela svobodnou volbou praktického lékaře (k tomuto blíže, viz ustanovení § 48 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování).

VÝHODY A NEVÝHODY ZDRAVOTNÍCH OBVODŮ

V tab. 5 jsem se pokusil shrnout silné stránky (výhody) systému zdravotních obvodů z pohledu pacienta, lékaře a státu. Naproti tomu v tab. 6 uvádím rovněž z těchto tří pohledů některé možné slabé stránky (nevýhody) systému zdravotních obvodů. Mnou uváděný přehled samozřejmě není zcela vyčerpávající a jistě by bylo možné nalézt další klady či zápory zdravotních obvodů, nicméně pro účely této práce považuji výčet v tab. 5 a v tab. 6 za dostačující. Některé z mnou uvedených atributů zdravotních obvodů nemusejí být striktně výhodné či nevýhodné pouze pro uvedeného účastníka (pacienta, lékaře, stát), nýbrž výhodu může čerpat, případně negativní dopad, může pocítit i více účastníků najednou.

ZÁVĚR

Z předchozího zkoumání vyplynulo, že v poválečných, respektive v celých 50. letech, mohly být zdravotní obvody klíčovým nástrojem, který významnou měrou přispěl k všeobecné dostupnosti zdravotní péče, což v předchozích dobách rozhodně nebylo samozřejmostí. Jakákoliv kritika přijetí modelu státního zdravotnictví po vzoru Sovětského svazu v poválečném Československu rozhodně není na místě i s ohledem na to, že nedostatky ve zdravotní péči obyvatel si uvědomovala i prvorepubliková reprezentace. Bez řady nesnází nelze zodpovědně odhadnout, jakým směrem by se československé, respektive české, zdravotnictví vydalo, nebýt druhé světové války a následných událostí.

Komunistická reprezentace v poválečných letech řešila, jakým způsobem co nejrychleji zajistit, aby pracující lidé, zejména dělníci, na nichž byl tehdejší československý stát především vystavěn, mohli pracovat, a tedy pokud možno nestonali nebo aspoň stonali méně. Stát chtěl svým občanům zabezpečit jistotu zejména primární zdravotní péče, jejíž význam oproti předešlým dobám násobně akcentoval. Zřízení povinných územních, respektive závodních, zdravotních obvodů považovali tehdejší odborníci za vysoce efektivní nástroj zvýšení dostupnosti zdravotní péče. Tento předpoklad se později skutečně potvrdil v podobě zlepšení řady ukazatelů zdravotního stavu obyvatel, a zejména naděje dožití.

Bohužel v následujícím období nebyl tento prostředek rozvíjen správným způsobem a československé, respektive české, zdravotnictví postupně zabředlo (tak jako ostatně řada dalších segmentů) do šedivého marasmu plánů nezakládajících se na reálných potřebách a jejich (ne)plnění. V zásad-

ních ukazatelích spojených se zdravotním stavem obyvatel tehdejší Československo opět začalo významně zaostávat za vyspělejší částí světa.

Bylo by mylné či nesprávné říci, že povinná spádovost zdravotních obvodů je cosi a priori nedobrého či neefektivního, protože její nadekretování a implementace byly naprojektovány totalitními centrálními plánovači. Za určitých okolností, a zejména tam, kde je nízká stávající dostupnost zdravotních služeb (v dnešním světě např. některé země Afriky), by zdravotní obvody mohly opět spolehlivým způsobem skokově zlepšit ukazatele vztahující se ke zdraví obyvatel. V dlouhodobém horizontu je však potřeba tento nástroj kultivovat a inovovat vzhledem k potřebám obyvatel, což se na našem území nestalo.

Povinné zdravotní obvody měly celou řadu charakteristik s potenciálem pro efektivní poskytování zdravotních služeb, bohužel řadu z těchto výhod vyvažovaly nevýhody, jež výslednou efektivitu podstatně snižovaly a možná také vedly k jejich úplnému zrušení.

Rozsáhlou reformou českého zdravotnictví byly povinné zdravotní obvody z českého prostředí zcela odstraněny a nahrazeny svobodnou volbou praktického lékaře, přičemž praktický lékař může v současnosti odmítnout pacienta pouze v zákonem jasně definovaných případech. Odpovědnost za zajištění dostupného praktického lékaře, stejně jako u všech jiných zdravotních služeb, nese zdravotní pojišťovna. Samotná skutečná současná dostupnost praktických lékařů v Česku (zahrnující prostorovou a časovou dostupnost, dosažitelnost, přístupnost, případně další dimenze dostupnosti) a její srovnání v jednotlivých regionech by pak mohla být předmětem dalšího výzkumu.

Poděkování

Tento článek byl zpracován za finanční podpory Interní grantové agentury Vysoké školy ekonomické v Praze, registrační číslo projektu F5/11/2024, smlouva č. 21/VŠ/F5/11/2024.

Seznam použitých zkratk

ČSÚ	Český statistický úřad
KSČ	Komunistická strana Československa
KNV	krajský národní výbor
MNV	místní národní výbor
MZ	ministerstvo zdravotnictví
NCHS	National Center for Health Statistics
ONV	okresní národní výbor
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
ÚZS	Ústav pro zdravotnickou statistiku

Literatura

1. Kríž J. Zapomenutá historie zdravotní policie. *Hygiena* 2009; 54: 136–137.
2. Chaloupka R. Nové směry veřejného zdravotnictví. In: Zdravotnická ročenka Československa, 1938.
3. Tapia Granados JA, Díez Roux AV. Life and death during the Great Depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 17290–17295.
4. Veřejná databáze. ČSÚ. Dostupné na: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2>
5. Mortality trends in the United States 1900–2018. NCHS. Dostupné na: www.cdc.gov/nchs/data-visualization/mortality-trends/index.htm
6. Křížová V. Rovnost ve zdraví (ekvita) v transformovaném zdravotnictví České republiky. *Národohospodářský ústav Josefa Hlávky*, Praha, 1998.
7. Žaloudek M. Zdravotnictví, sborník právních předpisů. Sv. 1–3. *Orbis*, Praha, 1954–1955.
8. Zdravotnická ročenka České republiky 2019. *ÚZIS ČR*, Praha, 2020.
9. Zdravotnická statistika Republiky československé 1959. *MZ*, Praha, 1960.
10. Zdravotnictví ČSSR 1965. *MZ ČSSR*, Praha, 1966.

11. Zdravotnictví ČSSR 1966. *ÚZS*, Praha, 1967.
12. Zdravotnictví ČSSR 1971. *ÚZS*, Praha 1971.
13. Zdravotnictví ČSSR 1983. *ÚZIS ČR*, Praha, 1983.
14. Zdravotnictví 1990. *ÚZIS ČR*, Praha, 1990.
15. Zdravotnická ročenka ČSFR 1991. *ÚZIS ČR*, Praha, 1991.
16. Rozvoj péče o zdraví v socialistické společnosti. Usnesení strany a vlády o zdravotnictví ze dne 3. září 1963 a 22. dubna 1964. *Nakladatelství politické literatury*, Praha, 1965.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Ing. Adam Šimčík

Národohospodářská fakulta VŠE
nám. W. Churchilla 1938/4 130 67 Praha 3

Tel.: 604 202 215

e-mail: xsima05@vse.cz

Tomáš Šídlo

– zapomenutý laryngolog zemřel před 110 lety ve Vídni

Ivan Kalivoda

Oddělení otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Nemocnice AGEL Nový Jičín, a. s.

Čas. Lék. čes. 2024; 163: 76–78

SOUHRN

Tomáš Šídlo, český lékař působící ve Vídni ve druhé polovině 19. století, patří mezi málo probádané osobnosti české medicíny. Narodil se v roce 1839 ve Strážovicích v západních Čechách, studoval lékařství na vídeňské Medicínsko-chirurgické akademii, kde získal doktorát veškeré medicíny v roce 1866. Specializoval se na laryngologii a v tomto oboru se později také habilitoval. Publikoval česky a německy psané práce o záškrtu, stenozujících onemocněních dýchacích cest a poruchách hlasu. Po službě v armádě se v roce 1889 přesunul do civilní praxe a získal si vynikající pověst jako praktický lékař.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tomáš Šídlo, český, laryngolog, Vídeň, historie

SUMMARY**Kalivoda I. Tomáš Šídlo – the forgotten laryngologist died 110 years ago in Vienna**

Tomáš Šídlo, a Czech physician active in Vienna in the second half of the 19th century, is among the less researched figures in Czech medicine. He was born in 1839 in Strážovice, in Western Bohemia, studied medicine at the Vienna Medical-Surgical Academy, where he earned his doctorate in general medicine in 1866. He specialized in laryngology and later also qualified in this field. He published works in Czech and German on diphtheria, stenosing respiratory diseases, and voice disorders. After serving in the military, he moved to civilian practice in 1889 and earned an excellent reputation as a general practitioner.

KEYWORDS

Tomáš Šídlo, Czech, laryngologist, Vienna, history

ÚVOD

Tomáš Šídlo není známý mezi českými otorinolaryngology ani historiky lékařství; lze říct, že je téměř zapomenutý. Kdo byl tento český lékař působící ve Vídni? Antonín Přechtěl ve své práci s názvem „Začátky československé otolaryngologie“ uvádí, že redakce *Časopisu lékařů českých* v editoriale ze dne 28. října 1882 informovala o zkušenostech lékařů českého původu pracujících na rakouských klinikách a ústavech (1). Zdůrazňuje, že „je to české lékařství, které přináší tolik významných jmen, jež označují epochu v oblasti lékařské doktríny“ (2).

Přechtěl píše, že jedním z těchto lékařů byl docent laryngoskopie na Vídeňské univerzitě Tomáš Šídlo, který mezi lety 1874 a 1880 publikoval v *Časopisu lékařů českých* 6 vědeckých prací v oblasti laryngologie (viz dále). Při sestavování knihy o historii otorinolaryngologie v českých zemích jsem se poprvé setkal se jménem Tomáše Šídla v jedné větě článku profesora Přechtěla (1, 3). Strohá zmínka o něm se nachází také v *Almanachu českých lékařů*, avšak zde jeho stopa v českém písemnictví končí (4).

ŽIVOTA BĚH

Tomáš Šídlo se narodil 20. listopadu 1839 ve Strážovicích, malé vesnici v západních Čechách (okres Klatovy, v současnosti součást obce Pačejov). Pocházel z kovářské rodiny – jeho otec Jan Šídlo působil jako kovář a matka Josefa byla dcerou Tomáše Bláhy, kováře z Břežan. Jeho bratr Václav Šídlo též působil ve Vídni jako lékař (5).

Maturoval s vyznamenáním na gymnáziu v Klatovech v roce 1860 a následně pokračoval ve studiu lékařství na

vídeňské Medicínsko-chirurgické akademii (Josephinum). Na této škole (obr. 2) získal 10. března 1866 doktorát veškeré medicíny. 1. dubna téhož roku byl jmenován vrchním lékařem posádkové nemocnice v Krakově. Krátce poté vypukla prusko-rakouská válka a Šídlo byl převelen k pěšímu pluku č. 32. Po bitvě u Osvětimi opět převzal oddělení se zraněnými v rakovské posádkové nemocnici (5).

1. října 1866 byl jmenován asistentem na interní klinice akademie Josephinum. Zde se pod vedením profesora Adalberta Ducheka (1824–1882) stal vynikajícím internistou a bystrým diagnostikem. Jako c. k. vrchní lékař vedl cvičení v auskultaci a perkusi na akademii a později se specializoval na laryngologii, respektive laryngoskopii, ve které se habilitoval v roce 1869 (5, 6).

Ve svojí vědecké práci se zaměřil zejména na záškrt (krup, mázdrivka) coby významný zdravotní problém své doby, o němž publikoval několik prací jak v češtině, tak v němčině (7–11). Dále napsal práce o stenozujících onemocněních dýchacích cest a zajímavá je i práce o předstíraném bezhlasi a jeho důležitosti pro vojenské a soudní lékaře (12–15).

Na plukovního lékaře 2. třídy byl povýšen 1. listopadu 1871. Po uzavření Josephina v roce 1874 byl převelen k vojsku a od 1. července 1875 sloužil v Posádkové nemocnici č. 1 ve Vídni. Na podzim téhož roku byl jmenován korepeditorem své specializace ve vojenském lékařském kurzu a v roce 1880 se stal řádným členem Vojenského lékařského komitě ve Vídni (5).

1. listopadu 1881 začal sloužit u 2. praporu ženijního pluku č. 2 ve Vídni a v letech 1883–1886 byl náčelníkem oddělení ve dvou vídeňských posádkových nemocnicích. K 1. listopadu 1888 byl jmenován štábním lékařem (5).



Obr. 1 Docent c.k. Reg. Arzt Dr. Tomáš Šídlo

V březnu 1889 byl Tomáš Šídlo přeložen jako divizní hlavní lékař do města Jarosław (v té době východní Halič, nyní jihovýchodní Polsko). V této pozici rezignoval, vzdal se hodností a odešel z armády. Následně působil jako praktický lékař ve Vídni, kde si vydobyl vynikající pověst a získal si rozsáhlou klientelu z vojenských i civilních kruhů (5).

Kdy Tomáš Šídlo ukončil lékařskou praxi, není známo. Ve vídeňských novinách *Wiener Allgemeine Zeitung* z 11. února

1902 je ještě uveden jako praktický lékař ve Vídni (16). Dále však jeho osud není zcela dohledatelný. Dá se předpokládat, že se na penzi přesunul do obce Markt Piesting v Dolním Rakousku. Ve *Wiener Neustädter Zeitung* z roku 1909 byl dr. Tomáš Šídlo vzpomínán jako vlastník domu číslo popisné 3 v této obci, který daroval 150 korun na místní mateřskou školu a stejnou sumu na rozšíření hasičské zbrojnice (17).

Podle oznámení ve vídeňském listu *Illustriertes Wiener Extrablatt* zemřel 27. ledna 1914 ve svém bytě na adrese Währingerstrasse 14 známý lékař Tomáš Šídlo ve věku 75 let (18).

ZÁVĚR

Historie českého lékařství 19. století stále ukrývá neprozkoumané příběhy a zapomenutá jména, ke kterým se řadí také Tomáš Šídlo. I přes své přínosy pro laryngologii a relativně plodnou publikační činnost zůstává zapomenut. Stále však existují možnosti objevování dnešní veřejnosti neznámých medicínských osobností a stejně tak je žádoucí dále zkoumat historii (nejen) českého lékařství a pokračovat v odhalování zajímavých osudů lékařů, kteří svou prací významně ovlivnili rozvoj medicíny.

Poděkování

Děkuji paní Mag. phil. Daniele Hahn BA, kurátorce sbírek Josephina – Muzea dějin lékařství ve Vídni, za poskytnutí obrázků.

Čestné prohlášení

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Literatura

1. Spolek českých lékařů. Slovo o zřízení České Fakulty lékařské. *Čas Lék Čes* 1882; 21 (44): 689.
2. Přecechtěl A. Začátky československé otolaryngologie. *Česk Otolaryngol* 1963; 12 (6): 322-329.
3. Kalivoda I, Komínek P, Chrobok V. Historie ORL – 100 let. *Tobiáš, Havlíčkův Brod*, 2021.
4. Navrátil M. Almanach českých lékařů. *Vlastním nákladem*, Praha, 1913.



Obr. 2 Medicinsko-chirurgická akademie (Josephinum) ve Vídni (obrázek poskytnut archivem Josephina – Muzea dějin lékařství ve Vídni)

- 5. Kirchenberger S.** Nekrologe. *Der Militärarzt* 1914; 48 (3): 61–62.
- 6. Lohff B.** Die Josephs-Akademie im Wiener Josephinum: Die medizinisch-chirurgische Militärakademie im Spannungsfeld von Wissenschaft und Politik 1785–1874. *Böhlau Verlag*, Wien, 2019.
- 7. Šídlo T.** Léčení kruposního zánětu plic. *Čas Lék Čes* 1874; 13 (14): 105–107.
- 8. Šídlo T.** Croupösen Pneumonie mit Vertraum-Tincturen. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1874; 17.
- 9. Šídlo T.** O případu krupu trubic a některá pozorování o křeči hrtanu a jejím léčení. *Čas Lék Čes* 1877; 16 (14): 105–108.
- 10. Šídlo T.** Hypotéza a profylaxe o vzniku mázdřivky hltanové. *Čas Lék Čes* 1878; 17 (6): 6.
- 11. Šídlo T.** Difteritis léčena nožem. *Čas Lék Čes* 1880; 19 (20): 346–347.
- 12. Šídlo T.** Důležité pozorování na zužujících svazech hlasivky pořezu průdušnice, jich vysvětlení a praktické ocenění. *Čas Lék Čes* 1874; 13 (28): 221–223.
- 13. Šídlo T.** Ueber einen selten Fall von Glottisstenose. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1875; 26: 574.
- 14. Šídlo T.** O zánětu jazyka dužinovým. *Čas Lék Čes* 1877; 16 (16): 121–123.
- 15. Šídlo T.** O předstíraném bezhlasi a jeho důležitosti pro vojenské a soudní lékaře. *Čas Lék Čes* 1878; 17 (12): 89–91.
- 16.** *Wiener Allgemeine Zeitung*, 1902 Feb 11: 2.
- 17.** *Wiener Neustädter Zeitung*, 1909 Aug 28: 6.
- 18.** *Illustriertes Wiener Extrablatt*, 1914 Jan 28: 7.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Ivan Kalivoda, MBA

Oddělení otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
Nemocnice AGEL Nový Jičín, a. s.
Purkyňova 2138/16, 741 01 Nový Jičín
e-mail: ivan.kalivoda@nnj.agel.cz

40 let od úmrtí prof. Josefa Charvátá

Profesor MUDr. Josef Charvát, DrSc., zemřel 31. ledna 1984 a i po 40 letech zůstává v české medicíně – a ještě více v historii Československa 20. století – nezapomenutelnou osobností. Vděčíme za to do značné míry jeho deníkům.

Zápisky, které nebyly určeny k publikaci, se podařilo se souhlasem rodiny edičně zpracovat a v posledních 10 letech vydat ve 2 svazcích: „Deník profesora Josefa Charvátá z roku 1945“ (Masarykův ústav a Archiv AV ČR, v. v. i., v *Nakladatelství Lidové noviny*, 2014) a „Josef Charvát v dobách naděje a zmaru: deníky z let 1946–1949“ (Masarykův ústav a archiv AV ČR, v. v. i., v *Nakladatelství Lidové noviny*, 2018). Tyto deníky jsou svoji autenticitou a také postavením profesora Charvátá v tehdejší společnosti neocenitelným zdrojem poznání o nelehké době válečné i poválečné.

Životní a profesní dráha Josefa Charvátá je celkem dobře známá. Pocházel z poměrně chudých poměrů a oba jeho bratři již nemohli studovat – jeden pracoval u pražského dopravního podniku jako jejich otec a druhý byl tiskařem. Josef odmaturoval na gymnáziu v Truhlářské ulici v Praze v roce 1916 a zapsal se ke studiu na lékařskou fakultu. Studium mu přerušila vojenská služba dělostřelce, takže promoval až v červnu 1923. Byl pevně odhodlán stát se psychiatrem, ale protože na psychiatrické klinice nebylo volné místo, využil nabídku profesora Josefa Pelnáře a nastoupil na jeho II. interní kliniku. To rozhodlo o jeho dalším směřování, zvláště když byl přidělen do skupiny docenta Bohumila Prusíka, která se věnovala látkové přeměně a také zcela novému oboru – endokrinologii. Tou se mladý Charvát zabýval natolik, že je dnes všeobecně považován za skutečného zakladatele české endokrinologie. Jeho schopnosti však nebyly jen odborné a výzkumné, ale i organizační – již před válkou administrativně vedl Pelnářovu kliniku a během okupace se zásadním způsobem zasloužil o vybudování dnešní Fakultní polikliniky na Karlově náměstí. Jeho směřování k vlastnímu pracovišti se naplnilo vskutku revolučním způsobem hned 9. května 1945, kdy s několika barikádníky zabral I. německou interní kliniku a prohlásil jí III. interní klinikou Lékařské fakulty UK.

Alle 6 let předtím prožil Josef Charvát zřejmě nejdramatičtější týden svého života. Ihned při vypuknutí druhé světové války, 1. září 1939, byl zatčen jako významný představitel českého skautingu (patřil k úplně prvním členům oddílu Antonína Benjamina Svojsíka a od počátku 30. let byl místostarostou Svazu junáků-skautů RČS) a po 3 měsíce internován na Pankráci, v Dachau a Buchenwaldu. Pak byl bez dalšího propuštěn, což sám vysvětloval intervencí švédského krále, významného funkcionáře mezinárodního skautského hnutí. Jak ale více než 70 let poté přesvědčivě ukázalo pátrání mladého



Profesor Josef Charvát (vpravo) se svým učitelem profesorem Josefem Pelnářem

australského novináře Williama H. Burkeho, Charvátovým skutečným zachráncem byl Albert Göring, mladší (a nejspíše nevlastní) bratr významného nacisty Hermanna Göringa, válečný ředitel Škodových závodů, k jehož manželce byl Charvát povolán jako konziliář. Svého příjmení využil nejen k propuštění profesora Charvátá, ale i k pomoci dalším 33 lidem, významným i obyčejným. Na oplátku mu Charvát pomohl v roce 1945 opustit Prahu a dostat se do amerického zajetí; později byl Albert Göring očistěn norimberským i českým soudem. Přímluvu švédského krále si oba pánové zřejmě geniálně vymysleli – byla vhodná jak za války, kdy Albertu Göringovi za jeho pomoc opakovaně hrozilo zatčení, tak pro Charvátá i po válce a za další totality.

I tato historka ukazuje profesora Charvátá jako člověka s mimořádným rozhledem a životní zkušeností. Ovšem ani jemu se nevyhnuly v 50. letech různé politické tlaky a opakovaně musel

čelit snahám odvolání z čela kliniky. Naopak v roce 1968 byl navrhován na prezidenta republiky, ale kandidatury se vzdal. V lednu 1969 kráčel v první řadě v pohřebním průvodu Jana Palacha. V témž roce byl zvolen rektorem Univerzity Karlovy, ale za nastupující normalizace se úřadu již nemohl ujmout. Přednostou kliniky byl do roku 1970, poté byl až do své smrti aktivní jak coby lékař na klinice, tak i jako myslitel – ve svých filozoficky laděných knihách („Člověk a jeho svět“ a „Život, adaptace, stres“) v mnohém předvídal, kam se bude společnost a medicína ubírat. Je považován nejen za zakladatele endokrinologie, ale i imunologie a do jisté míry tělovýchovného lékařství v naší zemi. Inspiroval profesora Jiřího Šonku k hlubšímu zájmu o obezitu a nesporný je jeho přínos lékařské informatice (a v tehdejší pojetí i kybernetice).

Lékařská profese v rodině Josefa Charvátá nezánikla – dvě vnučky byly stomatoložky a pravnučka je úspěšnou dermatoložkou. Neteř pana profesora se ještě těší plnému zdraví a kuriózní je, že si vzala rovněž Charvátá, což je ve východních Čechách časté jméno. Ten vyučoval několik generací mediků histologii a jejich syn je úspěšný dětský ortoped.

Profesor Josef Charvát žil a působil v době, kdy ještě mohl nadaný a pracovitý jedinec obsáhnout značnou část lékařské vědy i praxe. Jak nedávno ukázal i pořad České televize *Historie. cs*, Charvát toho využil v nejvyšší míře, a proto je stopa, kterou v české medicíně i české historii zanechal, i po 40 letech stále inspirativní.

Štěpán Svačina, Petr Sucharda

Odkaz profesora Friče poneseme dál

Dne 25. března 2024 ve večerních hodinách zemřel v pozhnaném věku téměř 95 let přední český gastroenterolog prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc. Dovolte mi vzpomínku na tuto vzácnou osobnost české medicíny.

Celý svůj profesní život Přemysl Frič zasvětil gastroenterologii. Hlavními oblastmi jeho zájmu byly choroby tenkého a tlustého střeva, zejména problematika kolorektálního karcinomu a celiakie. Mezi nejvýznamnější vlastnosti pana profesora patřila schopnost vystihnout aktuální potřeby na poli jeho odbornosti. Není proto náhoda, že se v posledních letech aktivního působení v medicíně odborně věnoval problematice časné diagnostiky karcinomu pankreatu vzhledem k závažnosti tohoto nádorového onemocnění se stoupajícím výskytem v populaci a extrémně vysokou úmrtností.

Měl jsem tu čest být jeho žákem a posléze kolegou a blízkým spolupracovníkem. Obdiv a úctu si získal pro svoji progresivitu, vizionářství, energii, vytrvalost a odvahu prosazovat nové postupy v oblasti gastroenterologie. Stejně tak patří obdiv organizaci a systémovosti jeho vědecké a publikační činnosti. Výsledky své práce úspěšně publikoval v tuzemských i zahraničních časopisech.

Z mnoha působení profesora Friče v různých institucích připomeňme vedení expertní skupiny Ministerstva zdravotnictví ČR pro celiakii, významný podíl na koncepci Národního screeningového programu kolorektálního karcinomu v Česku, funkci místopředsedy Společnosti pro probiotika a prebiotika a v neposlední řadě i vedení Etické komise ÚVN Praha.

Svou vědeckou a pedagogickou kariéru Přemysl Frič zahájil v roce 1952 po absolvování Lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Jeho prvním působištěm bylo interní oddělení Fakultní polikliniky nynější Všeobecné fakultní nemocnice u nestora české gastroenterologie a pankreatologie a zakladatele moderní digestivní endoskopie v Československu profesora Karla Herforta, který ho značně profesně ovlivnil. Předmětem kandidátské práce, kterou Přemysl Frič obhájil roku 1957, byla chromodiagnostika a funkční vyšetřování biliárního systému. Roku 1969 byl jmenován docentem vnitřního lékařství a habilitoval prací zaměřenou na problematiku malabsorpčního syndromu, v roce 1979 pak obhájil doktorskou disertační práci zaměřenou na problematiku heterogenity intestinálních enzymů u pacientů s celiakií. V roce 1983 byl jmenován profesorem pro obor vnitřní lékařství.

Po profesoru Herfortovi Přemysl Frič převzal vedení interního oddělení Fakultní polikliniky a postupně z něj učinil jedno z nejprogresivnějších, skvěle vybavených center digestivní endoskopie v tehdejší Československu. Jako jeden z prvních zavedl široké spektrum endoskopických technik včetně ERCP a později i endoskopické ultrasonografie.

Je na místě zdůraznit jeho celoživotní zájem o nádorová onemocnění tlustého střeva a významné zásluhy o zavedení programu sekundární prevence kolorektálního karcinomu. Problematiku CRC vnímal jako významný problém pro českou společnost nejen pro vysoký výskyt tohoto onemocnění, ale také pro jeho sociální a ekonomické důsledky. Možnostmi

screeningu CRC v tehdejší Československu, ale i v evropském měřítku se začal intenzivně zabývat již v 70. letech, kdy již bylo možné vyšetřit tlusté střevo pomocí flexibilních koloskopů.

V letech 1985–1991 profesor Frič ve spolupráci s krajskými ordináři organizoval screeningovou studii – Český screeningový projekt. Tehdy jsem působil jako krajský ordinář v nemocnici v Ústí nad Labem. Fascinovaly mě endoskopické metody a stejně tak projekt, který profesor Frič vedl, neboť byl jedinečný i v evropském kontextu – zahrnoval více než 109 tisíc bezpříznakových jedinců ve věku 45–60 let, zejména zaměstnanců velkých továren, úřadů a institucí. Nabral jsem tehdy odvahu i určitou dávku drzosti a oslovil profesora Friče, zda by mě vedl a naučil endoskopickým metodám; posléze jsem ho dokonce požádal o zapůjčení endoskopického přístroje, abych mohl v ústecké nemocnici provádět ERCP. A vyhověl mi. I v tom spatřuji jeho výjimečnost – neodmítl vést a podporovat každého, kdo prokázal zápalení pro medicínu a zájem o gastroenterologii. Učil mladé lékaře pečlivě shromažďovat data, nenechat se unášet hypotézami, pracovat s doložitelnými fakty.

Postupně se mezi námi vytvořil vztah vzájemně se uznávajících a respektujících blízkých spolupracovníků. Počátkem 90. let jsem se stal součástí týmu interního oddělení Fakultní polikliniky a začala naše rozsáhlá spolupráce, která poté pokračovala i v Ústřední vojenské nemocnici, kam Přemysl Frič přešel v roce 1998 na II. interní oddělení jako emeritní profesor. I zde zanechal výraznou stopu: S jeho významnou podporou a zkušenostmi se podařilo ustanovit Interní kliniku 1. LF UK a ÚVN Praha a taktéž subkatedru gastroenterologie Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. Po vzniku kliniky na půdě ÚVN se profesor Frič po krátké přestávce vrátil i k pregraduální výuce studentů.

Se jménem Přemysla Friče je neodmyslitelně spojeno sympozium Aktuální gastroenterologie, kde byl řadu let hlavním organizátorem. Zastával názor, že medicína založená na důkazech vyžaduje od lékařů neustálé doplňování znalostí, a právě toto sympozium bylo a zůstává příležitostí k prezentaci nových poznatků v diagnostice a léčbě gastrointestinálních onemocnění.

Pan profesor Frič byl velmi činný a pracovitý až do pozdního věku. Věřím, že mohu i za kolegy vyjádřit ocenění jeho vědecké práce, přínosu pro gastroenterologii v českém i zahraničním kontextu a poděkovat za neutuchající ochotu podělit se o cenné zkušenosti.

Nezapomeneme. *Spondeo ac polliceor.*

Miroslav Zavoral



Zemřela profesorka Kyra Michalová, zakladatelka české nádorové cytogenetiky

S hlubokým smutkem oznamujeme, že 25. března 2024 nás ve věku nedožitých 82 let opustila prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc., jedna ze zakladatelek a vůdčí osobnost nádorové cytogenetiky v naší zemi.



Celou svoji pracovní kariéru se Kyra Michalová věnovala cytogenetice a specializovala se zejména na hematologické malignity u dospělých i dětí. Mnoho let působila jako vedoucí cytogenetické laboratoře 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. V roce 2002 přešla s celým svým týmem do Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, kde až do roku 2018 vedla Centrum nádorové cytogenetiky. Byla rovněž zakladatelkou a dlouholetou vedoucí cytogenetické laboratoře Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze.

Profesorka Michalová byla vynikající vědeckou pracovnící a řešitelkou mnoha výzkumných projektů, které se zaměřovaly na studium cytogenetických změn v nádorových

buňkách. Je autorkou či spoluautorkou mnoha vědeckých publikací, kapitol v učebnicích, skriptech, monografiích a příspěvků na národních i mezinárodních vědeckých konferencích. Působila v oborových radách pro genetiku a molekulární genetiku na 1., 2. i 3. LF UK a Přírodovědecké fakultě UK v Praze a také na Přírodovědecké fakultě LF MU v Brně a Veterinární a farmaceutické univerzitě Brno. Celý svůj profesní život zasvětila vědecké činnosti i výchově mladých vědeckých pracovníků. Její vědecká práce je vysoce oceňována nejen v naší republice, ale též v zahraničí.

Zároveň byla uznávanou členkou řady českých a mezinárodních odborných společností. Více než 30 let působila jako předsedkyně cytogenetické sekce Česko-slovenské biologické společnosti a byla také dlouholetou členkou a posléze i místopředsedkyní výboru Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP. Její odborné přínosy byly oceněny mnoha významnými tituly a cenami, včetně Zlaté medaile České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně a Babákovy medaile Česko-slovenské biologické společnosti.

Profesorka Michalová byla nejen vynikající vědkyní a pedagožkou, ale rovněž vzorem pro své kolegy a spolupracovníky. Její ztráta je spojená s hlubokým zármutkem pro celou odbornou i akademickou obec. Budeme si ji navždy pamatovat jako vynikající osobnost, která neúnavně pracovala na pokroku cytogenetiky a lékařské genetiky na národní i mezinárodní úrovni. Vzpomínáme na ni s vděčností a úctou.

Vážená paní profesorko, milá Kyro, děkujeme Ti za všechny tvůj krásné roky, které jsme s Tebou prožili. Bude nám chybět tvůj osobitý humor a neuvěřitelná životní energie. Tvůj odkaz ale bude dál žít v našich srdcích a práce, kterou jsi za sebou zanechala, nás bude navždy inspirovat.

Zuzana Zemanová

a kolektivy Centra nádorové cytogenetiky
ÚLBDL 1. LF UK a VFN v Praze
a cytogenetické laboratoře ÚHKT v Praze

Odešel významný anatom profesor Ivan Dylevský

Mnohé z nás zarazilo a rozesmutnělo, když jsme se dozvěděli, že 20. února 2024 zemřel, obklopen svými blízkými, po delší těžké nemoci prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc. Patřil do generace významných anatomů, kteří se počítali mezi žáky legendárního profesora Ladislava Borovanského, na něhož také rád vzpomínal.



Ivan Dylevský se narodil 20. července 1940 v Pardubicích. Jeho otec byl praktickým lékařem, který působil dlouhá léta v Podkrkonoší a po 2. světové válce přímo v Krkonoších. Jako jeden z prvních praktických lékařů si pořídil i rentgen. V malebném horském městě Jilemnici absolvoval střední všeobecně vzdělávací školu a jako správný horal se intenzivně věnoval sjezdovému lyžování – vyhrál i několik závodů. V roce 1959, po roce přípravného kurzu, začal studovat Fakultu všeobecného lékařství UK v Praze (dnešní 1. LF UK). Po rigorózní zkoušce z anatomie byl přijat jako asistent Anatomického ústavu, ale současně se zajímal i o chirurgii a ortopedii. Medicínu vystudoval s vynikajícím prospěchem, promoval v roce 1965. Po promoci byl přijat na místo interního vědeckého aspiranta katedry anatomie a v roce 1969 předložil kandidátskou disertační práci, jejímž předmětem byl vývoj svalů ruky a předloktí. S ohledem na tehdejší politickou situaci se ovšem její obhajoba uskutečnila až v roce 1972. V této době složil atestaci I. stupně z chirurgie. Habilitační práci na téma vývoj a význam vazivových struktur lidské ruky a nohy obhájil v roce 1975. A v tomto roce obdržel Cenu ministra zdravotnictví za příspěvek k etiologii a taktice chirurgické léčby Dupuytrenovy kontraktury. Následně se věnoval problematickému růstu lidské embryonální ruky a jejích stavebních komponent. V roce 1986 obhájil doktorát věd a byl jmenován profesorem morfologických oborů.

V Anatomickém ústavu prožil více než 30 let. Byl zástupcem přednosty pro studijní obor pediatrie v době, kdy

Fakulta dětského lékařství UK (dnes 2. LF UK) neměla vlastní teoretické ústavy a studenti jejich prvních dvou ročníků měli výuku na FVL UK. V této době se však nevěnoval pouze pedagogické a vědecké činnosti, ale organizoval i přestavbu budovy Anatomického ústavu. Zkušenosti, které tehdy získal, uplatnil i při pozdějším budování anatomických ústavů Fakulty tělesné výchovy a sportu UK a 2. lékařské fakulty UK, které vedl mezi lety 1993 a 2001. V prvním roce nového tisíciletí přešel na Zdravotně sociální fakultu Jihočeské univerzity, kde následně působil jako vedoucí katedry preklinických oborů až do roku 2009. Od roku 2008 byl akademickým pracovníkem Fakulty biomedicínského inženýrství (FBMI) Českého vysokého učení technického v Praze, nejdříve jako zástupce vedoucího katedry lékařských a humanitních oborů (dnes katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva) a mezi roky 2016 a 2020 i jako děkan této fakulty. V roce 2023 odešel na zasloužený odpočinek, i když relativní, protože měl řadu dalších plánů.

Asi už jen jeho dlouholetí spolupracovníci ví, že byl nejen vynikajícím laboratorním pracovníkem, ale byl často zván i k operacím jako konzultant při rekonstrukčních výkonech na pohybovém aparátu řadou našich předních ortopedů. Významně se podílel rovněž na antropologických výzkumech českých panovníků v týmu profesora Emanuela Vlčka. S úsměvem vzpomínal, jak vozil ve svém Wartburgu 353 kombi ostatky českých panovníků, mimo jiné i Karla IV. a Václava IV.

Pan profesor byl vynikajícím rétozem, přednášení mivoval. Vedle pedagogické činnosti na uvedených fakultách přednášel na Fakultě zdravotnických studií Univerzity Jana Evangelisty Purkyně v Ústí nad Labem, Vysoké škole tělesné výchovy a sportu Palestra, byl zakládajícím členem Vyšší odborné školy MILLS, ve svých začátcích učil na střední zdravotnické škole ve Školské ulici na Praze 1. Byl oblíbeným lektorem v řadě postgraduálních kurzů. Všichni jeho posluchači – a věříme, že mezi čtenáři této vzpomínky je jich mnoho – si určitě vzpomenou na jeho přednášky s řadou nejnovějších poznatků, vždy podepřené výborným obrazovým materiálem, a na jeho typický suchý humor.

V průběhu svého života, který byl úzce spojen s akademickým prostředím, prošel řadou vědeckých a oborových rad, byl školitelem posluchačů doktorského studia a členem mnoha komisí pro habilitační a jmenovací řízení. Po dvě funkční období byl na FBMI ČVUT předsedou Akademického senátu a členem Rady vysokých škol. Na této fakultě rovněž inicioval výuku budoucích fyzioterapeutů a od roku 2009 do roku 2023 byl garantem bakalářského studijního programu Fyzioterapie a později také navazujícího magisterského studijního programu Aplikovaná fyzioterapie. Inicioval vznik výukové laboratoře pro anatomii vybavenou plastinátovými preparáty z Gubener Plastinate – první v Česku.

Publikoval více než 250 prací z různých segmentů morfolgie a několik desítek učebnic a monografií, z nichž mnohé se dočkaly opakovaného vydání. Jeho publikační činnost zahrnuje i dvě anglické monografie věnované růstu a vývoji struktur lidské ruky a nohy a monografii z historie anatomie. Další monografie jsou věnovány vlivu zátěže na pohybový systém, chirurgii a rehabilitaci ruky a morfologii dětského věku. Z významných publikací posledních let je nezbytné připomenout učebnice „Obecná a speciální kineziologie“ (2 díly), „Klinická kineziologie a patokineziologie“, „Biomedicínská ergonomie“, „Funkční anatomie“, „Dětský pohybový systém“ a dva díly „Anatomie dítěte - Nipioanatomie“. Nemoc mu již neumožnila dokončit další rozpracované tituly - ergonomii a hybridně pojatou učebnici anatomie. Byl iniciátorem učebnice fyzioterapeutické propedeutiky, která je nyní v tisku a do které ještě v říjnu loňského roku přispěl první kapitolou.

Všichni, kdo jsme ho znali, jsme obdivovali jeho dokonalou přípravu, množství literatury, kterou vždy pečlivě prostudoval, obdivuhodnou paměť a hluboké znalosti nejen z morfologických, ale i klinických oborů. Pečlivě volil malíře, kteří mu kreslili anatomické obrázky, potrpěl si na jejich vysokou kvalitu. Zasloužil se o prosazení konceptu funkční

anatomie ve výuce řady vysokých škol, podílel se na budování oboru kineziologie a koncipoval základy nového oboru nipio-logie - nipioanatomii, tj. moderní morfologii dětského těla.

Byl otcem dvou dcer, jeho manželka MUDr. Zdeňka Dylevská je rovněž lékařkou, pracovala na neurologickém oddělení Ústřední vojenské nemocnice. Své vnučce Barborce věnoval i jednu ze svých výše uvedených monografií - „Anatomii dítěte - Nipioanatomii“.

Pan profesor miloval volant a vše okolo automobilismu. Rád vzpomínal na společnou cestu s několika kolegy ze studií, se kterými projel počátkem 60. let s rodinným Spartakem 440 tehdy ještě turisty neobjevenou Jugoslávií.

Typické bylo jeho oblečení, černá košile a kalhoty. Bílou košili si podle svých slov oblékl snad jen jedenkrát, po domluvě od manželky, na svatbu své dcery.

Odchod profesora Iavana Dylevského není pouze ztrátou pro jeho blízké, přátele, spolupracovníky, studenty, ale i pro obory anatomie a kineziologie v podobě vynikajícího pedagoga a autora skvělých monografií. A také dobrého přítele.

Čest jeho památce!

Leoš Navrátil, Jan Bříza

Vzpomínka na prim. MUDr. Vladimíra Gregora

Výbor Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP s hlubokým zármutkem oznamuje, že dne 12. února 2024 zemřel ve věku nedožitých 74 let náš dlouholetý kolega a kamarád MUDr. Vladimír Gregor, emeritní primář Oddělení lékařské genetiky Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze.

Vladimír Gregor se narodil 4. května 1950 v Praze. Vystudoval tehdejší Fakultu dětského lékařství Univerzity Karlovy, kde promoval v roce 1975. Jako mnoho genetiků této doby i on začal svou kariéru jako pediatr, konkrétně na dětském oddělení OÚNZ v Příbrami, kde pracoval nejprve jako sekundární lékař v nemocnici, později na obvodním dětském středisku. V roce 1979 složil atestaci z pediatrie I. stupně.

V roce 1983 nastoupil na Oddělení lékařské genetiky ve Fakultní Thomayerově nemocnici, kde se pod vedením profesorky Marie Kučerové začal věnovat lékařské genetice (atestaci složil již v roce 1984). Tomuto oboru a pracovišti následně zasvětil celý svůj profesní život, strávil zde přes 40 let, z toho 15 (v letech 2001–2015) ve funkci primáře oddělení.

Dr. Gregor se věnoval celé širší oboru lékařské genetiky, nejvíce však pediatrické genetice a prenatální diagnostice. Od roku 1991 organizoval celostátní sběr dat o prenatálně diagnostikovaných případech vrozených vývojových vad a chromosomových aberací. Díky této iniciativě je možné komplexně a retrospektivně sledovat, jak se projevují metodické změny spojené s implementací nových screeningových a diagnostických postupů v zachytu jednotlivých diagnóz v Česku. Výsledky těchto analýz společně s kolektivem pravidelně prezentoval na konferencích v tuzemsku i v zahraničí. Byl hlavním autorem či spoluautorem celkem 142 článků zaměřených na lékařskou genetiku, prenatální



diagnostiku a epidemiologii vrozených vad. V databázi *Web of Science* mají jeho publikace téměř 500 citací, H-index 12.

Byl rovněž vynikajícím pedagogem, dlouhodobě se podílel především na vzdělávání genetiků lékařů i nelekářů v rámci IPVZ – v celém našem oboru je tak jen minimum odborníků, které nikdy neučil nebo nezkoušel. Mimo postgraduálního vzdělávání také přednášel studentům na 3. lékařské fakultě UK a podílel se rovněž na vzdělávání sester.

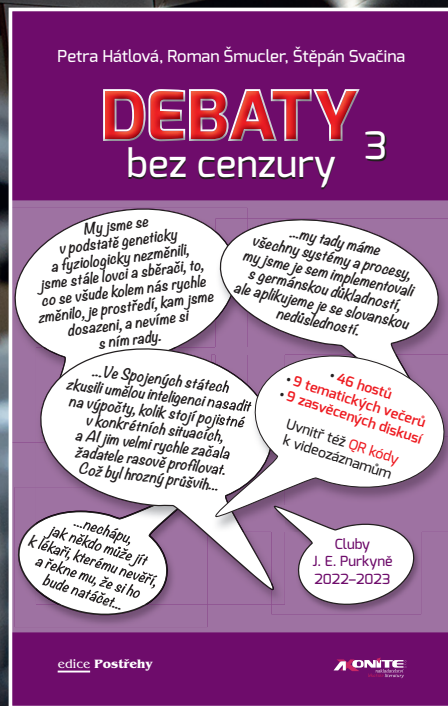
Ve výboru Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP působil nepřetržitě již od roku 1994 (několik let i jako místopředseda) až do svého náhlého odchodu, a je tak neoficiálním rekordmanem, jehož bohaté zkušenosti nám budou zásadně chybět. Byl rovněž opakovaně členem výboru cytogenetické sekce Česko-slovenské

biologické společnosti.

Vladimír Gregor zůstal plně aktivní ve všech zmíněných oblastech až do letošního ledna, kdy musel být pro náhle vzniklé zdravotní obtíže hospitalizován. Svůj boj se závažným onemocněním bohužel nakonec prohrál. S jeho odchodem přicházíme o mimořádně vzdělaného a laskavého kolegu, který byl vždy připraven a ochoten pomoci. Čest jeho památce!

Antonín Šípek jr.
za výbor SLG ČLS JEP

DOPORUČUJEME



Kniha, kterou si nesmíte nechat ujít

Kolik v sobě máme neandertálských genů? Jak ovlivní umělá inteligence medicínu? Jaké možnosti nám do budoucna poskytne plastická chirurgie? Jak máme správně užívat antibiotika? Odpovědi na tyto a další otázky přináší inspirativní debaty Cluby J. E. Purkyně, které moderují prezident České stomatologické komory doc. Roman Šmucler a předseda České lékařské společnosti J. E. Purkyně prof. Štěpán Svačina.

Stejně jako předcházející dva díly Debat bez cenzury i tento přináší redakčně zpracované záznamy jednotlivých debatačních clubů. Díky moderním technologiím lze velmi jednoduše přejít pomocí QR kódů umístěných v knize k videozáznamům těchto debat a umocnit tak zážitek z četby.



Objednávejte na e-shopu www.axonite.cz

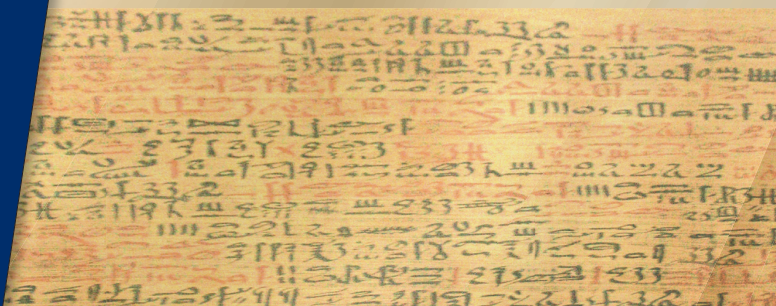
DOPORUČUJEME



STO LET ČESKÉ DERMATOVENEROLOGIE

Petr Arenberger, Petra Hátlová, Monika Arenbergerová

Přinesl k nám syfilis opravdu Kryštof Kolumbus? Je akné nemocí lhářů? Jak se léčila lupénka ve starém Egyptě a jak se léčí dnes? Odpovědi na tyto i mnohé další otázky přináší strhující příběh dějin dermatologie, který vychází knižně při příležitosti stého výročí založení České dermatovenerologické společnosti.



AXONITE
nakladatelství
lékařské literatury

K dostání u vašich knihkupců nebo na www.axonite.cz

NABÍDKA ČASOPISŮ

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ



NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP
 SOKOLSKÁ 31, 120 00 PRAHA 2
 tel./fax: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz
www.cls.cz

